

Evaluierung von Knochendichtemessverfahren bei Kindern und Jugendlichen mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Diana Tuchscherer
geboren am 14.07.1980 in Zwickau

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. Dipl.-Chem. W. A. Kaiser, Jena
2. Prof. Dr. med. E. Kauf, Jena
3. Prof. Dr. med. G. Alzen, Gießen

Tag der öffentlichen Verteidigung: 12.02.2007

**Es gibt keine großen
Entdeckungen und Fortschritte,
solange es noch ein
unglückliches Kind
auf Erden gibt.**

Albert Einstein

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ANOVA	Analysis of Variance, Varianzanalyse
BMD	Bone Mineral Density (Knochenmineraldichte)
BMI	Body Mass Index
BUA	Broadband Ultrasound Attenuation (Breitband-Ultraschall-Abschwächung)
CD	Cluster of Differentiation
CED	chronisch-entzündliche Darmerkrankung(en)
CU	Colitis ulcerosa
CV	Coefficient of Variation (Variationskoeffizient in Prozent)
DXA	Dual Energy X-ray Absorptiometry (Zwei-Spektren-Röntgenabsorptiometrie)
DXR	Digital X-ray Radiogrammetry (Digitale Radiogrammetrie)
GM-CSF	Granulocyte-Macrophage-Colony Stimulating Factor
IFN	Interferon
IGF	Insuline-like Growth Factor
IL	Interleukin
MC	Morbus Crohn
MCI	Metakarpalindex
NOD ₂ ,CARD ₁₅	Nucleotid Oligodimerisation Domain, Caspase Activation and Recruitment Domain
OPG	Osteoprotegerin
pQCT	periphere Quantitative Computertomografie
RANKL	Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand
ROIs	Regions of Interest
SOS	Speed of Sound (Schallleitungsgeschwindigkeit)
Tab.	Tabelle
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
Treg	regulatorische T-Zellen
US	Ultraschall
vgl.	vergleiche

Inhaltsverzeichnis

Inhalt	Seite
Abkürzungsverzeichnis	4
Inhaltsverzeichnis	5
1 Zusammenfassung	8
2 Einleitung	10
2.1 Struktur, Auf- und Umbau des Knochens	10
2.2 Ätiologie der Osteoporose	13
2.3 Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen	16
2.3.1 Morbus Crohn	17
2.3.2 Colitis ulcerosa	19
2.4 Überblick über Methoden der Knochendichtemessung	21
3 Zielstellung	23
4 Patienten und Methoden	24
4.1 Patienten und Datenerfassung	24
4.2 Extraintestinale Manifestationen	27
4.3 Knochendichtemessmethoden	28
4.3.1 Kalkaneus-Ultraschallverfahren (Sahara Bone Densitometer)	28
4.3.2 Tibia-Radius-Ultraschallverfahren (Omnisense-7000 P-Sonometer)	31
4.3.3 Digitale Radiogrammetrie (Pronosco X-posure System)	33
4.3.4 Zwei-Spektren-Röntgenabsorptiometrie (QDR 4500 A)	35
4.3.5 Periphere Quantitative Computertomografie (XCT 900)	38
4.4 Überblick der verwendeten Knochendichteparameter	39
4.5 Statistische Methoden	41

5 Ergebnisse	42
5.1 Vergleich der Knochendichtemessverfahren	42
5.1.1 Präzisionsvergleich der Ultraschallverfahren	42
5.1.2 Vergleich durch Korrelation	42
5.1.3 Vergleich anhand der Z-Scores	52
5.1.4 Vergleich der Verfahren auf Erkennung der Osteoporose- schwere	52
5.1.5 Vergleich von Sensitivität, Spezifität und Vorhersagewerten der Alternativmethoden mit dem Goldstandardverfahren DXA	53
5.2 Patientenspezifische Einflüsse auf Knochendichteparameter	55
5.2.1 Einfluss des Geschlechts	55
5.2.2 Vergleich des Lebens- und Knochenalters von CED-Patienten	57
5.3 Erkrankungsspezifische Einflüsse auf Knochendichteparameter	58
5.3.1 Einfluss des Erkrankungstyps (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa)	58
5.3.2 Einfluss der Erkrankungsdauer	60
5.3.3 Unterschiede von Knochendichteparametern einer kortikosteroiderhaltenden zu einer kortikosteroidfreien Gruppe	61
6 Diskussion	64
6.1 Patientenkollektiv	64
6.2 Knochendichteänderungen durch geschlechtsabhängige Einflüsse und Korrelationen mit anderen patientenspezifischen Charakteristika	66
6.3 Vergleich des Lebens- und Knochenalters bei Kindern mit CED	68
6.4 Erkrankungsbedingte Knochendichteänderungen	69
6.4.1 Vergleich der Knochendichte von Morbus-Crohn- zu Colitis- ulcerosa-Patienten	69
6.4.2 Einfluss der Erkrankungsdauer auf die Knochendichte	70
6.4.3 Gegenüberstellung zu gesunden Referenzgruppen	71
6.5 Kortikosteroidbedingte Knochendichteänderungen	73
6.6 Vergleich der Messverfahren	76
7 Schlussfolgerungen	85
8 Literaturverzeichnis und Quellenverzeichnis	87

9 Anhang	101
9.1 Kreuztabellen und Korrelationen erkrankungs- und patientenspezifischer Charakteristika	101
9.1.1 Kreuztabellen	101
9.1.2 Korrelationen erkrankungs- und patientenspezifischer Charakteristika	103
9.2 Vergleich der Knochendichteparameter erkrankter und gesunder Kinder	104
9.2.1 Mittelwerte der Knochendichteparameter kranker und gesunder Kinder	104
9.2.2 Mittelwerte der Z-Scores kranker und gesunder Kinder	104
9.3 Deskriptive Statistik männlicher und weiblicher Colitis-ulcerosa- und Morbus-Crohn-Patienten	105
9.3.1 Deskriptive Statistik der Knochendichteparameter von Colitis-ulcerosa-Patienten	105
9.3.2 Deskriptive Statistik der Knochendichteparameter von Morbus-Crohn-Patienten	106
9.4 Danksagung	107
9.5 Lebenslauf	108
9.6 Ehrenwörtliche Erklärung	109

1 Zusammenfassung

Kinder mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen weisen aufgrund langjährig bestehender Entzündung und fehlender Mobilisierung sowie durch eine antientzündliche Therapie mit Kortikosteroiden ein erhöhtes sekundäres Osteoporoserisiko auf. Daher sollte die Knochendichtemessung in das diagnostische Procedere einbezogen werden, um eine eventuell erforderliche Behandlung optimieren zu können. Am Klinikum der Universität Jena stehen hierfür das Goldstandardverfahren der Zwei-Spektren-Röntgenabsorptiometrie (DXA) sowie vier alternative Messmethoden [Kalkaneus-Ultraschall, Tibia-Radius-Ultraschall, Digitale Radiogrammetrie und periphere Quantitative Computertomografie (pQCT)] zur Verfügung, welche in dieser Arbeit zueinander in Beziehung gesetzt werden sollten. Zusätzlich wurde die Abhängigkeit der Knochendichte vom Geschlecht der Patienten überprüft und ein Vergleich der gemessenen Knochendichten mit einer gesunden Kontrollgruppe durchgeführt. Eventuell vorhandene Skelettalterretardierung, extraintestinale Manifestationen und Beschwerden der Patientengruppe wurden erfasst und die Auswirkungen erkrankungsspezifischer Charakteristika wie des Erkrankungstyps (Morbus Crohn bzw. Colitis ulcerosa), der Erkrankungsdauer und der Kortikosteroidmedikation auf die Knochendichte untersucht. Insgesamt flossen 48 Patienten bis zum vollendeten 18. Lebensjahr mit der Diagnose chronisch-entzündliche Darmerkrankung in die Untersuchung ein.

Das bei 34 Kindern bestimmte Knochenalter erwies sich bei 16 Erkrankten (47%) als reduziert (bei männlichen Patienten sogar signifikant im Vergleich zum Lebensalter). Als häufig auftretende extraintestinale Manifestationen konnten Haut- und Gelenkbeschwerden beobachtet werden.

Von den 46 mittels Kalkaneus-Ultraschall gemessenen Patienten wiesen 21 Patienten eine verminderte Schallgeschwindigkeit ($Z\text{-Score} \leq -1,0 \text{ SD}$) auf. Bei 6 bzw. 8 Patienten konnte dies mit dem Tibia- bzw. Radius-Ultraschallverfahren sowie bei 16 mittels Digitaler-Radiogrammetrie-Knochendichte von insgesamt 33 Kindern festgestellt werden. Anhand der bei 39 Patienten bestimmten DXA-Lendenwirbelknochendichte zeigten 32 und anhand der bei 40 Kindern und Jugendlichen gemessenen pQCT-Gesamtknochendichte 22 eine reduzierte Knochendichte.

Bei weiblichen Patienten konnten anhand von quantitativen Knochenuntersuchungen (Metakarpalindex der Digitalen Radiogrammetrie und Wirbelkörper-DXA) signifikant

höhere Knochendichteparameter als bei männlichen Patienten mit gleicher Diagnose festgestellt werden. Zudem ließ sich ein Zusammenhang zwischen Patientenalter, -größe, -gewicht und -BMI mit den Knochendichteparametern korrelativ bestätigen.

Die Hypothese stärker verminderter Knochenmineraldichteparameter von Morbus-Crohn- gegenüber Colitis-ulcerosa-Patienten (aufgrund systemischer Entzündungsvorgänge) konnte nicht generell bestätigt werden. Lediglich mit den Z-Scores der Digitalen Radiogrammetrie und der Wirbelkörper-DXA ließen sich signifikant niedrigere Parameter der Morbus-Crohn- im Vergleich zu Colitis-ulcerosa-Patienten feststellen.

Eine signifikant verminderte Knochendichte bei längerer Erkrankungsdauer konnte mittels Kalkaneus-Ultraschall sowie pQCT (Kortikaldichte) erfasst werden. Ein korrelativer Zusammenhang der Erkrankungsdauer mit Knochendichteparametern wurde jedoch nicht beobachtet.

Bezüglich der Kortikosteroidmedikation war lediglich die DXA imstande, Unterschiede hinsichtlich einer kortikosteroidbehandelten oder kortikosteroidfreien Gruppe festzustellen.

Die Parameter der Ultraschallverfahren korrelierten signifikant untereinander, ebenso wie die Dichteparameter der Digitalen Radiogrammetrie und des pQCTs mit der DXA. Allerdings konnten keine Korrelationen (bis auf die zwischen Kalkaneus-Ultraschall und pQCT) zwischen Ultraschall- und röntgenologischen Verfahren festgestellt werden. Mit Ausnahme der BUA entsprechen die mittels Ultraschall bestimmten Variationskoeffizienten in etwa den in der Literatur für Röntgenverfahren angegebenen. Neben der Goldstandardmessmethode der DXA scheinen weitere Verfahren (Kalkaneus-Ultraschall, Digitale Radiogrammetrie, pQCT) geeignet, eine verminderte Knochendichte festzustellen. Lediglich die Tibia-Radius-Messung erwies sich als ungeeignet. Die valideste der in dieser Arbeit betrachteten Messmethoden stellt neben dem Goldstandardverfahren aufgrund ihrer Sensitivität, Spezifität und ihrer Vorhersagewerte die Digitale Radiogrammetrie dar. Dieses alternative Messverfahren erscheint daher am geeignetsten, die Knochendichte bei Kindern und Jugendlichen zu bestimmen. Jedoch ist auch das Kalkaneus-Ultraschallverfahren, aufgrund seiner diversen Vorteile (keine ionisierende Strahlung, Transportabilität, geringe Kosten) trotz geringer Übereinstimmungen mit dem Goldstandardverfahren zur häufigen Verlaufskontrolle der Knochendichte, vor allem auch bei Kindern, geeignet.

2 Einleitung

2.1 Struktur, Auf- und Umbau des Knochens

Aufgrund seiner unterschiedlichen Eigenschaften und Aufgaben als Stützgerüst, Organschutz, Kalziumreservoir sowie zur Blutzellbildung (im Knochenmark) verdient der menschliche Knochen besondere Beachtung. Jeder Knochen weist eine vier-schichtige Grundstruktur auf (vgl. Abbildung 2.1.a):

1. das den Knochen umhüllende Periost (Knochenhaut),
2. die darunter liegende Substantia compacta (oder Kortikalis), bestehend aus Osteozyten, die in Knochenzellhöhlen einer intrazellulären Matrix eingebettet sind,
3. die bälkchenartig aufgebaute Substantia spongiosa, welche nach der Embryonalphase überwiegend in kurzen, platten Knochen und der Epiphyse langer Röhrenknochen verbleibt, sowie
4. den Raum zwischen den Trabekeln, der von rotem, blutzellbildendem bzw. im adulten Röhrenknochen von weißem, fettzellreichem Mark ausgefüllt ist (*Schiebler et al. 1997*).

Der prozentuale Anteil dieser vier Kompartimente ist nicht in jedem menschlichen Knochen gleich. Sie können, abhängig von der Knochenart, eine vorrangig spongiöse (z.B. Kalkaneus, Wirbelsäule) oder kortikale Struktur (Röhrenknochen, z.B. Radius, Tibia) aufweisen.

Platte Knochen wie z.B. Schädelknochen entstehen durch desmale Ossifikation. Dabei bilden sich verkalkte Inseln auf einer Kollagenfaseroberfläche, die durch Anlagerung zu größeren Geflechten ausgebaut werden, bis schließlich die gesamte Bälkchenstruktur des Knochens generiert ist. Hingegen verläuft die Bildung von Röhren- und kurzen Knochen, z.B. in Wirbelkörpern, über eine Zwischenstufe aus hyalinem Knorpel (chondrale Ossifikation), um den sich im weiteren Verlauf eine perichondrale Knochenmanschette bildet. Der Knorpel wird bis auf einige hyaline Inseln in weiteren Entwicklungsstadien abgebaut und durch blutbildendes Knochenmark bzw. im adulten Knochen durch fettzellreiches Mark ersetzt. An chondralen Resten bilden Osteoblasten Geflechtknochen, der im Inneren von Osteoklasten bis zum Ende der Diaphyse abgebaut wird. Es verbleibt ein

Knochensaum unterhalb des Periosts, aus dem sich später die Kompakta bilden wird.

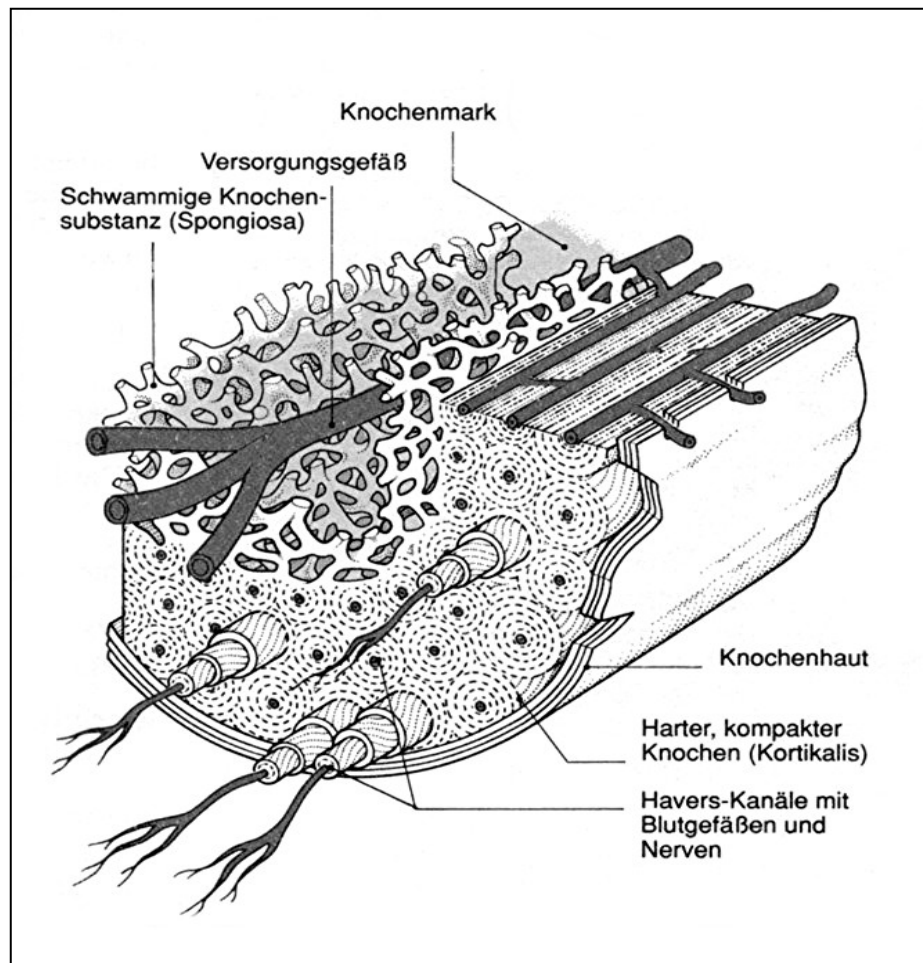


Abb. 2.1.a: Aufbau des Knochens (Quelle: Benner 2000)

Während des Kindes- und Adoleszenzalters besteht zwischen Epi- und Metaphyse eine Umbauzone, in der bis zum vollständigen Auswachsen des Knochens fortwährend Knochenaufbau stattfindet (Kauffmann et al. 2001, Löffler u. Petrides 1998, Schiebler et al. 1997). Ein dynamisches Verhältnis zwischen Osteoblasten und Osteoklasten (Bone Remodeling) bleibt zeitlebens in allen menschlichen Knochen erhalten. 4 - 10% der gesamten Knochenmasse werden so jährlich neu aufgebaut (Hadjj et al. 2001). An Wachstums- und Remodelingprozessen des aus organischen (Kollagen, Glykosaminoglykane, Proteine) und anorganischen (Hydroxylapatit, Karbonate, Nitrate, etc.) Substanzen aufgebauten Knochengewebes sind unterschiedliche Hormone beteiligt (Becher et al. 2001, Löffler u. Petrides 1998, Pietschmann u. Peterlik 1999, Schiebler et al. 1997). Das in der Nebenschilddrüse gebildete Parathormon ist für die Aufrechterhaltung des Kalzium- und Phosphatspiegels von Bedeutung. Unter anderem mobilisiert es bei

Mangelzuständen diese Elemente aus den Knochen. Zudem sorgt es für eine Kalziumrückresorption und für die Phosphatausscheidung aus der Niere. Die Aufgabe des Calcitonin, ein dem Parathormon entgegenwirkendes Hormon, ist zum einen die Hemmung der Osteoklasten, zum anderen verhindert es durch eine gesenkte Freisetzung von Kalzium und Phosphat die Demineralisation des Knochens. Vitamin D₃ (Kalzitriol), welches entweder mit der Nahrung aufgenommen oder über eine sonnenlichtgetriggerte Hormonzwischenstufe der Haut in der Niere synthetisiert wird, ist das wichtigste Hormon der Knochenmineralisation. Es fördert die Rückresorption des Kalziums aus Niere und Darm. Neben diesen Hormonen weisen auch Östrogene, Androgene und Zytokine (IL-4, Interferon- γ , IGF-1,) eine knochenprotektive Wirkung (Osteoklastenhemmung, Kalziumrückresorption) auf, während andere (IL-1, IL-6, TNF- α , GM-CSF) knochenresorptiv wirken (*Pietschmann u. Peterlik 1999, Renz-Polster u. Braun 2001, Scheer et al. 2004*). Das Einwirken verschiedener Hormone bzw. Zytokine auf den Knochenumbau ist in der Abbildung 2.1.b vereinfacht dargestellt.

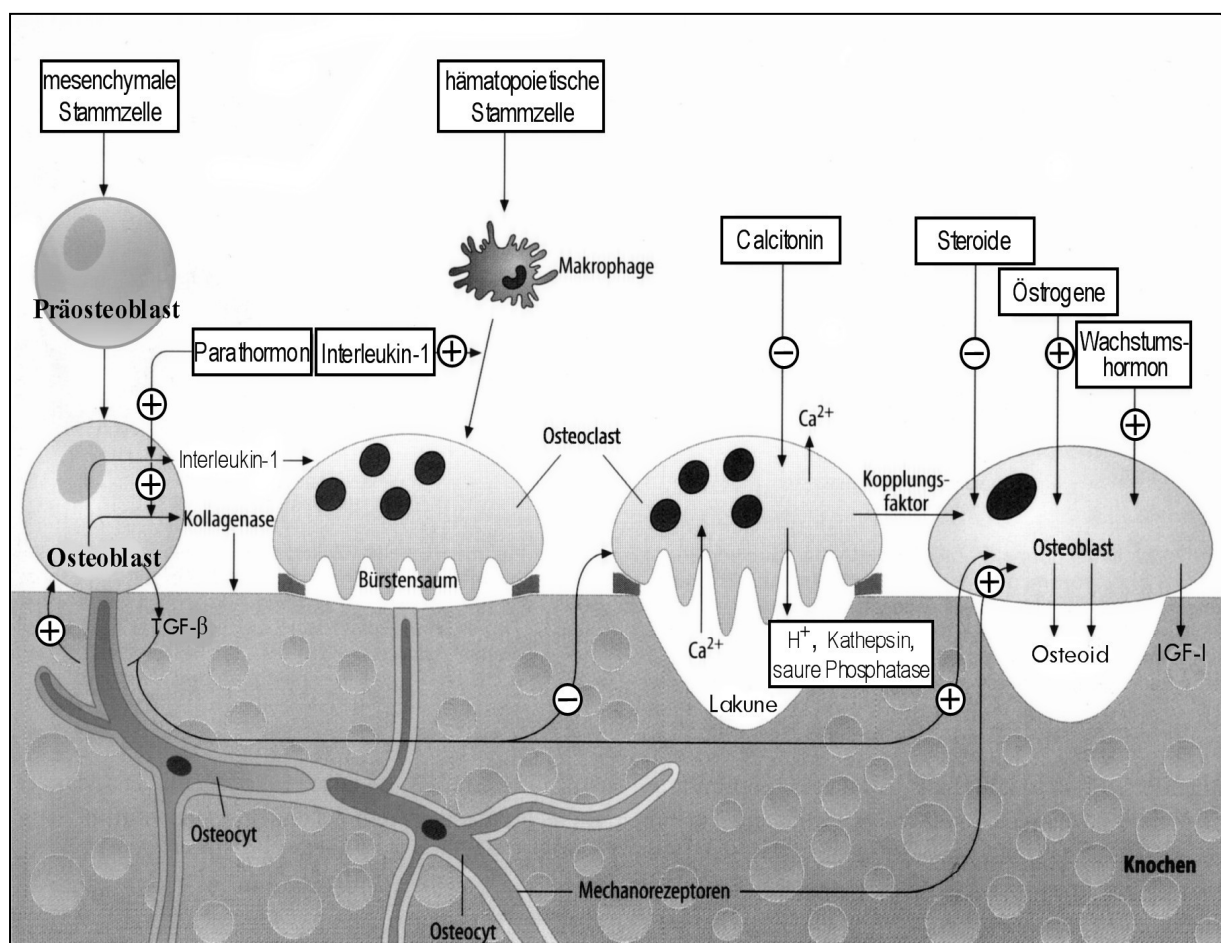


Abb. 2.1.b: Zusammenwirken verschiedener Hormone und Zytokine auf den Knochenumbau (Quelle: Löffler u. Petrides 1998)

Studien von *Eghbali-Fatourehchi et al. 2003*, *Hofbauer 1999*, *Li et al. 2000* und *Simonet 1997* belegen ein Mitwirken weiterer Proteine, z.B. des Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand (RANKL), der die Osteoklastogenese unterstützt. Eine weitere beteiligte Zellstruktur ist der Osteoprotegerin (OPG)-Rezeptor, der unter anderem durch Östrogene stimuliert werden kann und in der Lage ist, aktivierend auf Osteoblasten bzw. hemmend auf die RANKL-Genexpression einzuwirken (vgl. Abbildung 2.2.a).

2.2 Ätiologie der Osteoporose

Um das 30. Lebensjahr wird die Knochenspitzenmasse (Peak Bone Mass) erreicht; danach ist mit einer Abnahme von etwa 5% pro Lebensdekade zu rechnen (*Becher 2001*, *Henry et al. 2004*, *Renz-Polster u. Braun. 2001*, *Schönauf 1998*). Das Ausmaß der Peak Bone Mass ist teilweise genetisch bedingt (*Becher 2001*, *Langenbeck 2005*, *Schütze et al. 2003*), kann aber, wie in Abbildung 2.2.a veranschaulicht, durch die in Abschnitt 2.1 genannten Hormone und gesunde Lebensweise (bspw. ausreichende Kalziumzufuhr, Bewegung und genügende Sonnenlichtexposition) positiv beeinflusst werden. Ebenso ist auch eine negative Beeinflussung möglich (Mangel der genannten Faktoren, frühe Menopause, Ovariectomien, Medikamenteneinnahme und Erkrankungen) (*Becher 2001*, *Kudlacek et al. 2001*, *Langenbeck 2005*, *Minne u. Pfeifer 2003*, *Schütze et al. 2003*, *Ventz 2002*).

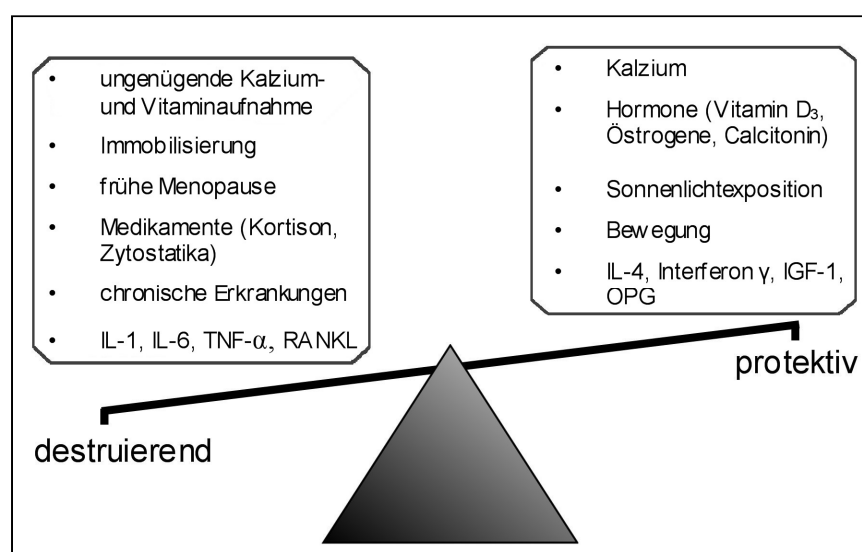


Abb. 2.2.a: Zusammenfassung der destrukturierenden und protektiven Einflüsse des Knochens

Hervorgerufen durch Trophikstörungen können im ungünstigsten Fall die knochenabbauenden Vorgänge überwiegen. Eine geringe Peak Bone Mass erhöht das Risiko, durch Erkrankungen bzw. im Alter eine Osteoporose zu entwickeln (*Becher 2001, Çakir et al. 2002, Heckman et al. 2002, Wünsche et al. 2000*).

Die Osteoporose wird als Ungleichgewicht des Knochenab- und Knochenaufbaus definiert (*Becher 2001, Langenbeck 2005, Schütze et al. 2003*). Das Überwiegen des Knochenmasseverlustes führt zu einem Strukturverlust im Knochen und zu erhöhter Frakturanfälligkeit (*Langenbeck 2005*). Besonders häufig sind davon die Wirbelkörper und der Oberschenkelhals betroffen (*Renz-Polster u. Braun 2001*).

Die WHO definiert die Osteoporose zusätzlich als einen quantitativen Knochenmasseverlust, dessen Ausmaß anhand der Zwei-Spektren-Röntgenabsorptiometrie (Dual Energy X-Ray Absorptiometry, DXA) ermittelt werden kann (*Blake et al. 2002, Frost et al. 2002, Gärtner 2001, Lochmüller et al. 2000, Lochmüller u. Link 2004, Mittermayer et al. 2003*).

Die Osteoporose wird in eine primäre und eine sekundäre Form unterteilt.

Als primäre Formen werden die idiopathische (juvenile) sowie die Typ-I- und Typ-II-Osteoporose betrachtet.

Die juvenile idiopathische Osteoporose (Pupertätsosteoporose) entsteht wahrscheinlich durch Verschiebungen des hormonellen Gleichgewichts und tritt im Vergleich zu den beiden anderen primären Formen (Typ-I- und Typ-II-Osteoporose) eher selten auf (*Pietschmann u. Peterlik 1999, Renz-Polster u. Braun 2001*).

Die postmenopausale Osteoporose (Typ-I-Osteoporose) tritt bei Frauen infolge der Menopause auf und wird durch die langsam zum Erliegen kommende Östrogenbildung hervorgerufen. Wurde die Knochenspitzenmasse nicht vollständig erreicht, treten die Defizitfolgen entsprechend früher auf. Bewegungsmangel, ungesunde Ernährung und Rauchen sind zusätzliche Risikofaktoren.

Die senile Osteoporose (Typ-II-Osteoporose) entwickelt sich erst um das 70. Lebensjahr. In früheren Studien wurde häufig eine geringere Knochenneubildung als Ursache diskutiert. Die neuere Forschung konnte dies jedoch anhand von Untersuchungen der biochemischen Knochenstoffwechselmarker nicht bestätigen. Inzwischen werden vor allem Faktoren wie Bettlägerigkeit, fehlende Lichtexposition, Vitamin-D- und Kalziummangelernährung für die Ausbildung einer Typ-II-

Osteoporose verantwortlich gemacht (*Becher 2001, Minne u. Pfeifer 2003, Pietschmann u. Peterlik 1999*).

Wie bereits geschildert, sind besonders Frauen in der Menopause durch den in dieser Zeit abfallenden Östrogenspiegel osteoporosegefährdet. Durch Bewegungstherapie, verbunden mit Östrogenverabreichung sowie Kalzium- und Vitamin D-Substitution kann die Prognose der Erkrankung günstig beeinflusst werden (*Becher et al. 2001, Hadji et al. 2002, Weiss et al. 2000c*). Zudem ist eine nachweisliche Steigerung der Knochenmasse durch verschiedene Bisphosphonate möglich (*Bauss et al. 2004, Hennigs et al. 2002, Kann u. Gromnica-Ihle 2001, Mittermayer et al. 2003*).

Männer unterliegen hingegen auch im höheren Lebensalter dem protektiven Einfluss von Testosteron auf den Knochen. Allerdings bietet auch dieses Hormon keinen vollständigen Osteoporoseschutz.

Wie festgestellt werden konnte, spielt auch die ethnische Zugehörigkeit eine Rolle. Da hellhäutige Menschen eine niedrigere Knochenspitzenmasse erreichen als Dunkelhäutige, sind sie gegenüber Knochenmasseverlusten anfälliger (*Becher 2001, Cromer et al. 2004, Ito et al. 2001*).

Die sekundäre Form der Osteoporose tritt im Verlauf anderer Erkrankungen oder langjähriger Medikamentenbehandlung bspw. mit Glukokortikoiden, welche Vitamin D-antagonistische und RANKL-aktivierende Wirkung entfalten können, bzw. durch Zytostatika auf (vgl. Tabelle 2.2.a) (*Ben-Schlomo et al. 2001, Braun et al. 2001, Çakir et al. 2002, Chiodini et al. 1998, Hofbauer 1999, Mittermayer et al. 2003, Patschan u. Buttgereit 2001*). Die steroidinduzierte Osteoporose spielt vor allem im Hinblick auf chronische Krankheitsbilder (z.B. chronisch-entzündliche Darmerkrankungen) eine große Rolle, kommt aber nicht bei allen Patienten vor. Im ersten Jahr nach begonnener Medikation ist der größte Knochendichteverlust feststellbar (*Braun et al. 2001*).

Die sekundäre Osteoporose ist altersunabhängig und kann daher auch am kindlichen Knochen auftreten. Die Betroffenen sind somit gefährdet, die Knochenspitzenmasse nicht zu erreichen. So besteht schon in jungen Jahren ein erhöhtes Risiko pathologische Frakturen, mit erheblicher Einschränkung der Lebensqualität, zu erleiden (*Becher 2001*).

Tab. 2.2.a: Ursachen einer sekundären Osteoporose
(nach Pietschmann u. Peterlik 1999)

Ursachen einer sekundären Osteoporose
<ul style="list-style-type: none"> • Chronische Polyarthritis • Alkoholismus • Leber- und Nierenerkrankungen • Organtransplantation • Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen • Endokrinologische Erkrankungen (z.B. Hyperthyreose, Diabetes mellitus, Primärer Hyperparathyreoidismus) • Cystische Fibrose • Atopien • Glukokortikoid- und Zytostatikatherapie • UV-Licht- und Bewegungsmangel • Mangelernährung

2.3 Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

Zu den Erkrankungen, die eine sekundäre Osteoporose nach sich ziehen können, zählen unter anderem die chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED). Unter diesem Oberbegriff fasst man seit den 1970er Jahren die beiden Erkrankungstypen Morbus Crohn (MC) und Colitis ulcerosa (CU) bzw. die Colitis indeterminata zusammen (*Keller et al. 2004, von Herbay 1999*). Morbus Crohn und Colitis ulcerosa sind durch verschiedene Charakteristika klassifizierbar. Diesen beiden Diagnosegruppen nicht eindeutig zuordenbare Fälle werden unter dem Begriff Colitis indeterminata zusammengefasst. Kennzeichen aller drei Erkrankungen ist ein chronischer, in Schüben verlaufender Erkrankungscharakter sowie intestinale und extraintestinale Manifestationen. *Behrens et al. 2001* beschreiben eine Prävalenz von 240 CED-Patienten auf 100.000 Einwohner in Deutschland. Dabei beläuft sich der Anteil von Kindern und Jugendlichen auf ca. ein Fünftel (*Behrens et al. 2001, Vogelsang et al. 2000*). Die Inzidenz beträgt jährlich ca. 18 Personen auf 100.000 Einwohner.

Folgend sollen nur die beiden Hauptdiagnosegruppen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa betrachtet werden. Beide Erkrankungen weisen viele Gemeinsamkeiten hinsichtlich ihrer Symptomatik auf. Prinzipiell kann man in jedem Alter an Morbus

Crohn und Colitis ulcerosa erkranken. Eine erhöhte Erkrankungsrate ist jedoch zwischen der 2. und 3. sowie um die 5. Lebensdekade zu beobachten (*Behrens et al. 2001, Hoffmann et al. 2004b, Keller et al. 2004*).

2.3.1 Morbus Crohn

Die ulzerierende, transmurale, oft gleichzeitig an mehreren Stellen auftretende entzündliche Erkrankung Morbus Crohn betrifft nicht nur den Darm, sondern kann sich im gesamten Gastrointestinaltrakt manifestieren. Obwohl der Morbus Crohn bereits im 19. Jahrhundert das erste Mal beschrieben wurde, konnten seine Auslösemechanismen bis heute noch nicht hinreichend geklärt werden. In der Forschung werden jedoch mehrere Möglichkeiten diskutiert. Unter anderem wird angenommen, dass man die Erkrankung auf das Auftreten von ca. 20 - 30 veränderten Genloci (z.B. IBD₁ – IBD₉), insbesondere auf den Chromosomen 5, 6, 12 und 16, zurückführen kann (*Hoffmann et al. 2004a, Ochsenkühn et al. 2003*). Durch die veränderten Gene wie z.B. NOD₂, CARD₁₅ werden vor allem die Rezeptoren in antigenpräsentierenden Zellen (Dendritische Zellen, Makrophagen) beeinträchtigt. Sie sind dann nicht mehr in der Lage, antibakterielle Zytokine zu aktivieren. In der Folge dringen Bakterien und andere Antigene in die Mukosa ein und bewirken eine dauerhafte Destruktion des Mukosaepithels (vgl. Abbildung 2.3.1.a) (*McGovern et al. 2005, Mudter u. Neurath 2003, Ohkusa et al. 2004, Schölmerich 2002, Schürmann et al. 1999*). Als weitere mögliche Ursache wird eine gestörte Funktion von T-Helferzellen (T_H-Zellen) diskutiert (*Ochsenkühn et al. 2003*). Zudem kann bis heute nicht endgültig ausgeschlossen werden, dass bestimmte Viren oder Bakterien das Auftreten der Krankheit triggern (*Ohkusa et al. 2004*). Rauchen (*Ochsenkühn et al. 2003, Regueiro et al. 2005*), eine positive Familienanamnese (*Baron et al. 2005*), balaststoffarme Ernährung, übertriebene Hygienestandards in der Kindheit (*Mudter u. Neurath 2003, Schölmerich 2002*), aber auch psychosomatische Aspekte (*Moser 2003*) werden als krankheitsunterhaltende bzw. als Risikofaktoren bei Morbus Crohn diskutiert.

Häufig stellen Komplikationen wie Stenosen, Ileus sowie Granulom-, Fistel- und Abszessbildungen im Darm eine Indikation zur operativen Sanierung dar. Aufgrund der bisher nicht vollständig geklärten, entzündungsunterhaltenden Ätiologie gilt die Krankheit als nicht heilbar. Als erste Anzeichen von Morbus Crohn treten oft durch alterierte Nährstoffaufnahme des Darms dünne Stühle, Bauchschmerzen,

Gewichtsverlust, allgemein schlechtes Befinden und Leistungsschwäche auf. Die Betroffenen klagen in der Regel über Schmerzen und Koliken im Unterbauchbereich; zudem werden bei einigen Patienten Wachstumsretardierungen beobachtet (*Behrens et al. 2001, Keller et al. 2004*).

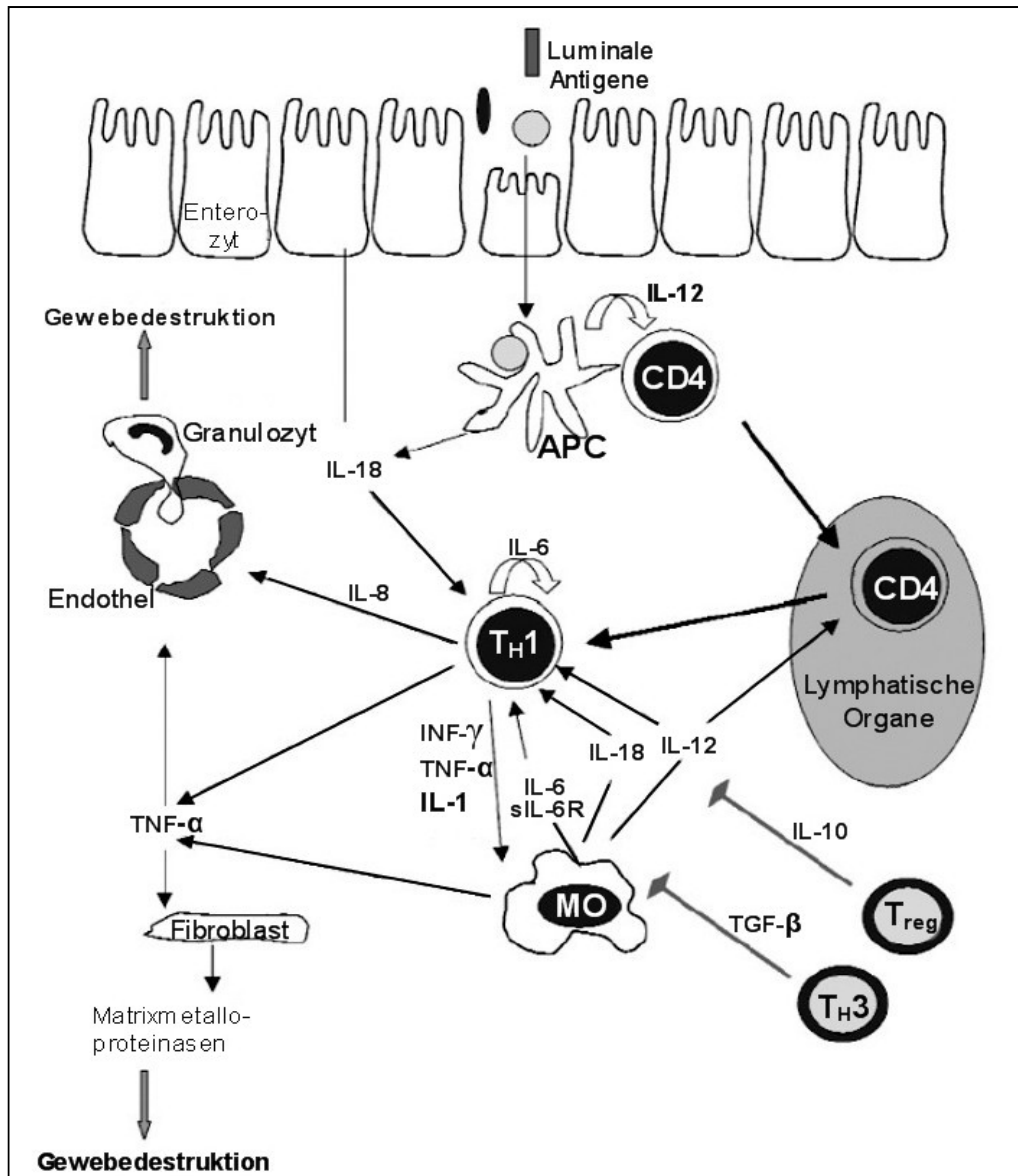


Abb. 2.3.1.a: Aktivierung Darmimmunsystems durch unkorrekte Antigenpräsentation (APC: Antigenpräsentierende Zelle, T_{reg}: regulatorische T-Zelle, T_H: T-Helferzellen, CD4: CD4⁺-T-Zellen, MO: Makrophagen)
(Quelle: Mudter u. Neurath 2003)

In der Folge entwickeln sich im gesamten Gastrointestinaltrakt von der oralen bis in die perianale Region Entzündungen (*Ochsenkühn et al. 2003*).

Der Morbus Crohn wird oft erst anhand sekundär auftretender Hautbeschwerden (Fisteln, Aphten, Rhagaden) und anderer extraintestinaler Manifestationen erkannt. Zu diesen zählen Wachstumsretardierung, chronische Arthritiden (besonders an großen Gelenken), Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum, Katarakt,

Entzündungen des Auges sowie der inneren Organe (z.B. Nieren, Pankreas und Lunge) (*Adler u. Reinshagen 2003, Pierer et al. 2002, Rogler u. Schölmerich 2004*). Bei langjährigem Krankheitsverlauf besteht im Vergleich zur gesunden Bevölkerung ein gering erhöhtes Risiko zur Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms (*Raithel et al. 2001, Winkler et al. 2002*); das Risiko, ein Dünndarmkarzinom zu entwickeln, ist jedoch im Vergleich zu Gesunden deutlich (2,5fach) größer (*Renz-Polster u. Braun 2001*).

Eine histologische Untersuchung von endoskopisch gewonnenen Biopsien dient zur Bestätigung der Diagnose Morbus Crohn (*von Herbay 1999*). Ebenso können sonografische und röntgenologische Aufnahmen, Magnetresonanztomografie bzw. Entzündungsparameter des Blutes, wie Leukozytenzahl, BSG und C-reaktives Protein herangezogen werden (*Schreiber u. Fölsch 2003*).

Eine Krankheitsremission wird angestrebt; ihr Zustandekommen ist jedoch von diversen Umständen wie Schwere, Befallsmuster, Patientencompliance und dem Erfolg der speziellen Therapie abhängig. Bei Erwachsenen können während eines akuten Schubes initial hohe Dosen an Glukokortikoiden und in schweren Fällen zusätzlich Immunsuppressiva wie z.B. Cyclosporin verabreicht werden. Bei Schüben mittlerer oder schwacher Aktivität wird eine Behandlung mit Mesalazin und Azathioprin, bei rein ileozökalem Befall auch mit Budesonid empfohlen (*Fleig 2003, Hoffmann u. Zeitz 2003, Reinshagen et al. 2004, Roznowski u. Dignass 2001, Schölmerich 2003, Stange 2002*). Eine ähnliche Therapie mit angepasster Dosis findet auch bei Kindern Anwendung, jedoch sind diesbezüglich kontrollierte Studien bisher kaum vorhanden (*Hoffman et al. 2004a*). Eine unterstützende Wirkung zur medikamentösen Therapie weisen spezielle Ernährungstherapien wie Oligopeptid- oder Elementardiäten auf (*Stein 2003*). Alternativen zur Medikamentenreduktion stellen Probiotika, Homöopathie oder andere alternative Verfahren dar (*Bischoff u. Manns 2005, Matthes 2003*).

2.3.2 Colitis ulcerosa

An Colitis ulcerosa leiden deutlich mehr Menschen als an Morbus Crohn. Analysiert man die Erkrankung geschlechterspezifisch, wird eine höhere Erkrankungsrate bei Frauen deutlich (*Behrens et al. 2001*).

Für das Auftreten der Colitis ulcerosa werden ähnliche Mechanismen wie beim Morbus Crohn angenommen (*Mudter u. Neurath 2003*). Bei Rauchern konnte eine

verringerte Tendenz zur Ausprägung dieser Erkrankung beobachtet werden. Auch eine frühzeitige Appendektomie kann sich protektiv auswirken (*Bronner 2004, Ochsenkühn et al. 2003, Regueiro et al. 2005*).

Im Gegensatz zum Morbus Crohn verläuft die Colitis ulcerosa nicht transmural, sondern bleibt auf einen Schleimhautbefall beschränkt. Bei fast allen Patienten kann ein Befall des Rektums beobachtet werden. Zusätzlich lässt sich die Colitis ulcerosa durch kontinuierliche Ausbreitung mitunter bis in das proximale Kolon charakterisieren. Die Entzündung beschränkt sich aber in der Regel auf das Kolon und verläuft meist nicht-granulomatös (*Keller et al. 2004, Ochsenkühn et al. 2003, Renz-Polster u. Braun 2001*). Eine Sonderform bildet die Backwash Ileitis, bei der ein Übergang der Entzündung auf das terminale Ileum auftritt.

Die Colitis ulcerosa ist durch eine hohe Stuhlfrequenz, häufig mehr als 10 mal täglich, mit weich-wässrigem, oft auch blutigem Stuhl charakterisiert. Die Betroffenen berichten außerdem von tenesmenartigen Bauchschmerzen, die nach der Defäkation abnehmen (*Behrens et al. 2001*). Durch Blutungen an der irritierten Kolonschleimhaut sind Eisenmangelanämien möglich.

Ein Übergriff der Entzündung auf das Darmnervensystem ist bei Fortschreiten der Erkrankung möglich und tritt bei Colitis-ulcerosa- im Vergleich zu Morbus-Crohn-Patienten häufiger auf. Folgen kann eine Darmparalyse mit anschließender Bildung eines toxischen Megakolons sein. Perforation und Schock stellen in diesem Fall eine Notfallindikation zur Operation dar (*Renz-Polster u. Braun 2001*).

Die extraintestinalen Manifestationen gleichen denen des Morbus Crohn (*Adler u. Reinshagen 2003, Pierer et al. 2002*). Dabei kommt es bei Colitis ulcerosa mit höherer Wahrscheinlichkeit als beim Morbus Crohn zu einer Leberbeteiligung (z.B. durch primär sklerosierende Cholangitis) (*Keller et al. 2004*). Im Vergleich zur gesunden Bevölkerung erhöht sich das Risiko, bei langjährigem Krankheitsverlauf ein Kolonkarzinom zu entwickeln, auf das Doppelte im Vergleich zu Gesunden (*Raithel et al. 2001, Renz-Polster u. Braun 2001*).

Die Colitis ulcerosa gilt durch die operative Entfernung des Kolons als heilbar. Aufgrund der daraus resultierenden Beeinträchtigung der Lebensqualität wird zunächst auf eine medikamentöse Behandlung zurückgegriffen, wobei die gleichen Präparate wie beim Morbus Crohn Anwendung finden (*Ochsenkühn et al. 2003, Reinshagen u. Hoffmann 2004, Schölmerich u. Stange 2001*).

Auch bei Colitis-ulcerosa-Patienten werden beim Auftreten von Krankheitsschüben hohe Glukokortikoiddosen verabreicht. Diese können Ursache eines unzureichenden

Knochenaufbaus im Kindesalter bzw. eines osteoporotischen Knochenschwundes sein.

2.4 Überblick über Methoden der Knochendichtemessung

Um bei eventuellem Vorliegen eines Knochenabbaus die Möglichkeit einer therapeutischen Intervention nutzen zu können, ist zunächst eine entsprechende Diagnostik der Knochendichte notwendig. Dafür stehen seit Mitte des 20. Jahrhunderts diverse, nicht invasive Messverfahren im Gegensatz zu invasiven, die tatsächliche Knochendichte bestimmende Verfahren wie die Knochenbiopsie zur Verfügung. Diese nicht invasiven Methoden basieren auf dem Prinzip eines ausgesandten Energiemediums (Nuklide, Röntgenstrahlung bzw. Ultraschallwellen), dessen Abschwächung durch Knochen und Weichteile anschließend als knochendichteabhängiger Parameter interpretiert wird.

In der Vergangenheit dienten Radionuklide als Strahlenquelle (Single- oder Dual Photon Absorptiometry). Inzwischen werden diese aber aufgrund ihres geringen Energiephotonenflusses und der daraus resultierenden längeren Expositionszeit des zu bestrahlenden Gewebes bzw. interindividuellen und nuklidaltersbedingten Qualitätsschwankungen nur noch selten eingesetzt (*Adams 1997, Felsenberg u. Gowin 1999*). An moderneren Geräten wird inzwischen Röntgenstrahlung bzw. Ultraschall als Energiemedium verwendet.

Im Verlauf der technischen Entwicklung wurde die zunächst gebräuchliche Ein-Spektren-Röntgenabsorptiometrie (Single Energy X-ray Absorptiometry, SXA) von der Methode der Zwei-Spektren-Röntgenabsorptiometrie (Dual Energy X-ray Absorptiometry, DXA) abgelöst. Beide Methoden sind in der Lage, die Knochendichte an unterschiedlichen Knochenarealen, z.B. am Femurkopf und der Wirbelsäule zu messen. Durch den Einsatz der Zwei-Spektren-Röntgenabsorptiometrie konnte zudem eine Reduzierung der Weichteilbeeinflussung durch die Röntgenstrahlung erreicht werden. Das Verfahren wird von der WHO als Goldstandardverfahren für die Beurteilung der Osteoporoseschwere herangezogen (*Langenbeck. 2005, Pientka 2003*). Dazu bedient man sich eines als T-Score bezeichneten Vergleichswertes zur gesunden, erwachsenen Bevölkerung. Ein T-Score bis zu einer Abweichung von -1 SD (Standardabweichungen) gilt dabei als normal; unterhalb dieses Grenzwertes bis

-2,5 SD spricht man von einer Osteopenie. Eine Abweichung von unter -2,5 SD entspricht einer Osteoporose (*Felsenberg u. Glüer 2001, Kudlacek et al. 2001, Mittermayer et al. 2003*). Da der T-Score nur für den Vergleich von Erwachsenen herangezogen werden kann, findet im Gegensatz dazu bei pädiatrischen Patienten der Z-Score für die Beurteilung einer verminderten Knochendichte Anwendung, welcher anhand einer Gegenüberstellung der gemessenen Knochendichte mit Normalwerten von Gleichaltrigen berechnet wird.

Die Osteoporoseschwere lässt sich neben der WHO-Einteilung auch hinsichtlich ihrer klinischen Symptome, wie von *Frost et al. 2000* und *Pollähne u. Minne 2001* beschrieben, in vier Grade einteilen:

Grad 0: Osteopenie, keine Frakturzeichen, SD= -1 bis -2,5 SD

Grad 1: verminderte Knochendichte, mögliche Frakturen, SD kleiner -2,5 SD

Grad 2: erhöhtes pathologisches Frakturrisiko und erste Frakturen vor allem im Bereich der Wirbelsäule, medikamentöse Sanierung notwendig

Grad 3: Therapie des Knochenmineralgehaltes, Schmerzbehandlung, Rehabilitation aufgrund multipler Frakturen.

Dabei verdoppelt sich das Frakturrisiko pro Abfall um eine Standardabweichung (*Renz-Polster u. Braun 2001*).

Weitere Möglichkeiten der Knochendichtebestimmung stellen Schnittbildverfahren mit genauer Differenzierung zwischen kortikaler und trabekulärer Dichte der Wirbelsäule (Quantitative Computertomographie, QCT) und der Extremitäten (periphere Quantitative Computertomographie, pQCT) dar. Bei anderen Messmethoden lassen sich mittels Ultraschall periphere, spezifische Knochendichteparameter z.B. an Kalkaneus, Tibia, Radius oder Phalangen (*Njeh et al. 1999, Steward u. Reid 2002, Weiss et al. 2000a*) bestimmen. Auch ist die quantitative Auswertung der Knochendichte anhand der Röntgenaufnahme einer Hand mittels hochauflösendem Scanner, wie bei der Digitalen Radiogrammetrie angewendet, möglich (*Black et al. 2001, van Rijn et al. 2004*). In Zukunft wird sich mit hoher Wahrscheinlichkeit auch auf diesem Gebiet die Diagnostik mittels Magnetresonanztomografie etablieren (*Lin et al. 1998, Link et al. 2002*).

3 Zielstellung

Grundlage dieser Arbeit ist die Annahme einer verringerten Knochendichte und die daraus resultierende Frakturgefahr bei Kindern mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, verursacht durch oft langjährige Glukokortikoidtherapie oder Entzündungsaktivität infolge der Darmerkrankungen. Aus der Vielzahl der Knochendichtemessverfahren wurden das Kalkaneus- und das Tibia-Radius-Ultraschallverfahren, die Digitale Radiogrammetrie, das Goldstandardverfahren der DXA sowie das pQCT ausgewählt und korrelativ in Beziehung gesetzt.

Für die beiden Ultraschallverfahren sollte zusätzlich die Kurzzeitpräzision anhand von Mehrfachmessungen erfasst und diese im Vergleich zu den Präzisionen der übrigen Verfahren diskutiert werden. Die Z-Scores der vier alternativen Knochendichtemessmethoden sollten denen des Goldstandardverfahrens gegenübergestellt werden und ein Vergleich der Sensitivität, Spezifität, des positiven und negativen Vorhersagewertes erfolgen.

Die gemessenen Knochendichten aller Patienten wurden mit denen einer gesunden Kontrollgruppe entsprechenden Alters verglichen. Für diesen Vergleich bzw. die Kalkulierung der Z-Scores standen alters- und geschlechtsspezifische Referenzwerte eines gesunden Jenaer Kollektivs sowohl für das Kalkaneus-Ultraschallverfahren (*Wünsche et al. 2000*) als auch für die Digitale Radiogrammetrie zur Verfügung (*Malich et al. 2003a*). Für das Tibia-Radius-Ultraschallverfahren, die Gesamt- und Trabekulär-Knochendichte des pQCTs sowie für die Lendenwirbelkörperdichte der DXA standen herstellerbezogene Referenzdaten als geräteinterne Z-Scores bereit.

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war es, eine Knochenalterretardierung, extraintestinale Manifestationen und Beschwerden zu erfassen bzw. den Einfluss patientenspezifischer Charakteristika wie des Geschlechts, aber auch erkrankungsspezifischer Parameter wie Diagnose, Erkrankungsdauer und Kortikosteroideinnahme in Relation zu Knochendichteparametern der fünf Messverfahren zu bestimmen.

4 Patienten und Methoden

4.1 Patienten- und Datenerfassung

Diese Arbeit stützt sich auf ein pädiatrisches Patientenkollektiv (aus der Ambulanz für pädiatrische Gastroenterologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena), bestehend aus 48 Kindern und Jugendlichen mit einer bereits bekannten chronisch-entzündlichen Darmerkrankung, bei denen im Beobachtungszeitraum von Februar 2002 bis November 2004 eine Knochendichtemessung durchgeführt wurde. Die Diagnose wurde zunächst anhand der klinischen Symptomatik bzw. durch andere diagnostische Maßnahmen wie Endoskopie mit Histologie oder bildgebende Verfahren gesichert. Zur Erfassung einer möglichen sekundären Osteoporose wurde die Knochendichte der Patienten überprüft. Dazu wurden die Ultraschallverfahren, aber auch Messmethoden mit geringer Strahlenbelastung (Zwei-Spektren-Röntgenabsorptiometrie und peripheres Quantitatives CT) eingesetzt. Da pädiatrische CED-Patienten aufgrund unterschiedlichster Ursachen (sekundäre Osteoporose, Maldigestion und -absorption) in ihrem Knochenwachstum beeinträchtigt sind, wurde zusätzlich das Knochenalter nach der Methode von Greulich und Pyle bestimmt (*Greulich u. Pyle 1959*). Das dafür benötigte Röntgenbild der linken Hand konnte zudem zur Bestimmung der Knochendichte mittels Digitaler Radiogrammetrie verwendet werden.

In die Untersuchung wurden Kinder und Jugendliche ohne weitere Nebenerkrankungen einbezogen. Ausschlusskriterien waren eine Thyreoiditis oder weitere Erkrankungen wie Cystische Fibrose. Patienten, die älter als 18 Jahre waren, wurden ebenfalls nicht in die Untersuchung einbezogen. Um einen Vergleich der verschiedenen Knochendichtemessverfahren durchzuführen, wurden nur jene Untersuchungen erfasst, die in einem zeitlichen Abstand von maximal 8 Wochen durchgeführt worden waren. Letztlich gingen die Daten von 48 Kindern und Jugendlichen (28 Colitis-ulcerosa-Patienten: 13 männlich, 15 weiblich und 20 Morbus-Crohn-Patienten: 14 männlich, 6 weiblich) in diese Arbeit ein (siehe Abbildung 4.1.a).

Die Daten wurden sowohl retro-, als auch prospektiv mit Zustimmung der Ethikkommission erhoben.

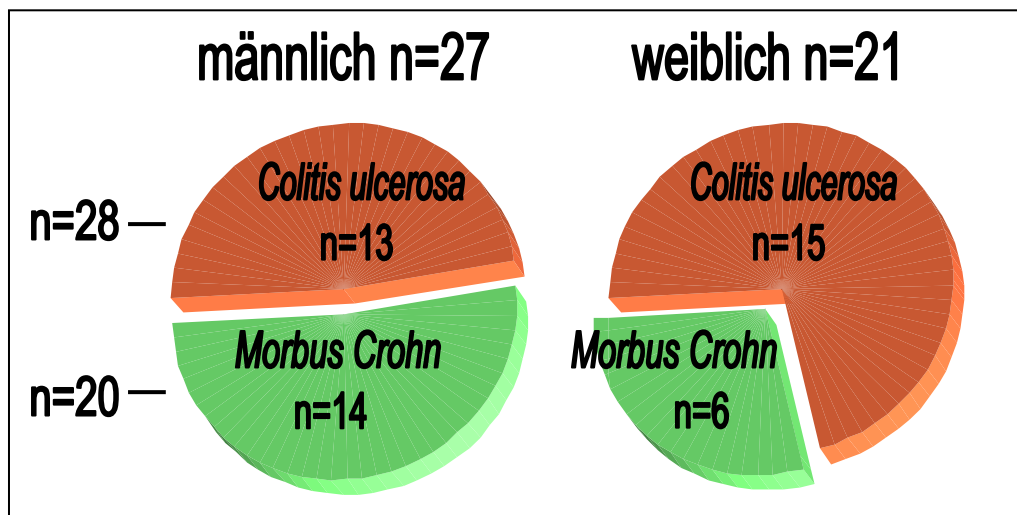


Abb. 4.1.a: Patientenanzahl nach Aufteilung in Geschlecht und Diagnose

Die betrachteten Patienten waren zwischen 8 und 18 Jahren alt. Im Patientenkollektiv (vgl. Abbildung 4.1.b) kulminierte die Häufigkeit des Auftretens von Morbus Crohn zum Auswertungszeitpunkt zwischen dem 14. und 16. Lebensjahr, während dies bei Colitis ulcerosa um das 10. bzw. zwischen dem 16. und 17. Lebensjahr zu beobachten war.

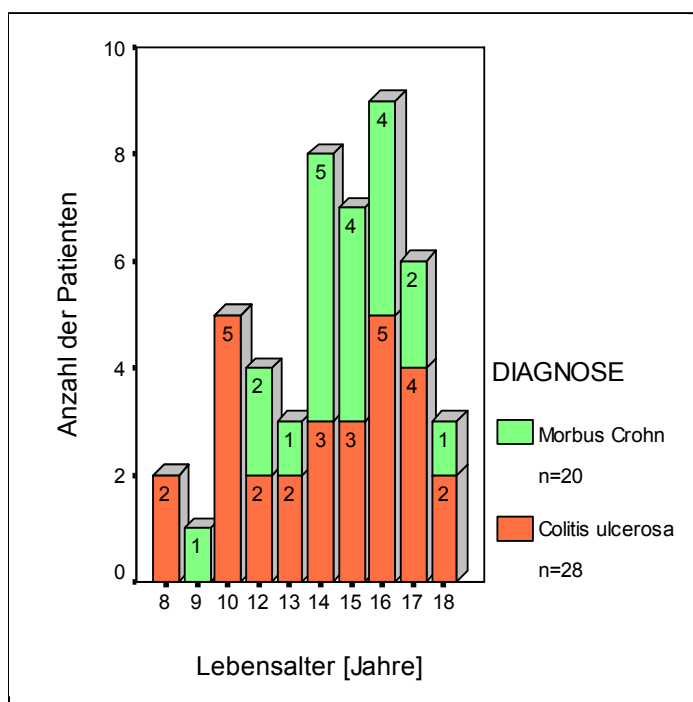


Abb. 4.1.b: Häufigkeitsverteilung der Morbus-Crohn- und Colitis-ulcerosa-Patienten nach Lebensalter (n= 48)

Bei 20 der 48 Patienten war es möglich, die Knochendichteparameter mit allen fünf Messmethoden zeitnah zu erfassen. 19 Patienten erhielten dabei die Messungen am

selben Tag; bei einem Patienten wurden die Untersuchungen in einem vertretbaren Zeitraum von ca. 4 Wochen vorgenommen.

Anhand der Z-Scores dieser 20 Patienten wurde der Osteoporoseschweregrad (normal, Osteopenie, Osteoporose) bezüglich der Vorgaben der WHO bestimmt.

Die Bestimmung von Sensitivität, Spezifität sowie von positivem und negativem Vorhersagewert der vier alternativen Messverfahren erfolgte nach richtig bzw. falsch erkanntem kritischem Z-Score (Cut-off-Wert: -1 SD) im Vergleich zum Goldstandard der DXA. Da die Daten zum größten Teil retrospektiv erhoben wurden, konnten lediglich diese 20 Patienten für einen Vergleich aller Methoden ausgewählt werden. Aus strahlenhygienischen Gründen konnten keine Wiederholungsuntersuchungen mit DXA und pQCT durchgeführt werden. Teilweise verhinderten gerätetechnische Limitationen (z.B. noch nicht ausreichende Schuhgröße; vgl. Kapitel 4.3) und fehlende Patientencompliance die Durchführung der Knochendichtebestimmung innerhalb des geforderten Zeitrahmens.

Auch bei den übrigen Patienten bestand das Ziel, Messwerte möglichst zeitnaher Untersuchungen in die Kalkulationen einzubeziehen. Tabelle 4.1.a verdeutlicht, wie viele Patienten des gesamten Kollektivs jeweils mit den einzelnen Messmethoden untersucht wurden.

Tab. 4.1.a: Anzahl der mit verschiedenen Verfahren gemessenen Kinder (US: Ultraschall, DXR: Digitale Radiogrammetrie, DXA: Zwei-Spektren-Röntgenabsorptiometrie, pQCT: peripheres Quantitatives CT) (n= 48)

	Kalkaneus-US	Tibia-US	Radius-US	DXR	DXA	pQCT
männlich	26	17	17	19	22	22
weiblich	20	16	14	14	17	18
Gesamtanzahl der Patienten 48						

Sowohl für das Kalkaneus-, als auch für das Tibia-Radius-Ultraschallverfahren wurde die Kurzpräzision anhand von Mehrfachmessungen bestimmt.

Dabei erfolgte eine zweimalige Messung an 25 ausgewählten Personen (Patienten und Gesunde) innerhalb von 15 Minuten. Zunächst wurden die quantitativen Ultraschallparameter am Kalkaneus gemessen; bei 15 Personen anschließend an Radius und Tibia. Die Kurzzeitpräzision der Ultraschallverfahren wurde dann anhand des Variationskoeffizienten (CV) nach *Heilmann et al. 1998* berechnet. Um eine zu starke Streuung der Werte zu vermeiden, wurden die CV für den rechten und linken Kalkaneus getrennt berechnet.

Die Dokumentation patientenspezifischer Daten (Alter, Körpergröße, Gewicht, BMI) erfolgte vor jeder Messung, die der erkrankungsspezifischen Charakteristika wie Erkrankungsdauer (47 Patienten) und Steroidmedikation (46 Patienten) retrospektiv anhand der Patientenakten (vgl. Tabelle 4.1.b). Dabei wurde die Kortikosteroidmedikation (meist Prednisolon) der letzten drei Monate oder, soweit möglich, des letzten halben Jahres erfasst.

Das bei 34 Patienten bestimmte Knochenalter (nach Greulich und Pyle) (*Greulich u. Pyle 1959*) sowie die bei 25 Patienten dokumentierten extraintestinalen Manifestationen und Beschwerden wurden ebenfalls tabellarisch erfasst.

Anhand eines Röntgenbildes konnte das Knochenalter bei 34 Patienten bestimmt werden, jedoch ließ bei einem Patienten unzureichende Bildqualität die Bestimmung der Knochendichteparameter mittels Digitaler Radiogrammetrie nicht zu.

Tab. 4.1.b: Mittelwerte der patienten- und erkrankungsspezifischen Charakteristika für MC- und CU-Patienten

	Lebens- alter [J] n= 48	Knochen- alter [J] n= 34	Körper- größe [m] n= 48	Gewicht [kg] n= 48	BMI [kg/m ²] n= 48	Erkrankungs- dauer [Mon] n= 47
Colitis ulcerosa	14,41 ±3,18	13,23 ±3,52	1,58 ±0,13	49,18 ±12,69	19,46 ±2,87	35,79 ±26,44
Morbus Crohn	15,20 ±1,95	14,08 ±2,94	1,58 ±0,15	50,60 ±18,04	19,50 ±3,63	44,00 ±36,01
Σ	14,74 ±2,74	13,53 ±3,31	1,58 ±0,14	49,77 ±14,98	19,48 ±3,18	39,11 ±30,57

4.2 Extraintestinale Manifestationen

Bei 25 der 48 (52,08%) Patienten konnten während des Verlaufs der chronisch-entzündlichen Darmerkrankung extraintestinale Manifestationen und Beschwerden anhand der Patientenakten festgestellt werden. Diese wurden in ihrer Häufigkeit erfasst und hinsichtlich ihres Manifestationsortes in 5 Gruppen eingeteilt (vgl. Abbildung 4.2.a).

Am häufigsten traten bei jeweils 6 Patienten Hautmanifestationen bzw. berichtete Hautbeschwerden (Erythema nodosum, Fisteln, Aphthen) auf. Weiterhin wurden Gelenkbeschwerden wie Gelenkschmerz und Arthritiden bei 5 Patienten beobachtet. Andere viszerale Komplikationen (z.B. Primär Sklerosierende Cholangitis, Pankreatitis oder Cholecystitis) neben den bestehenden Darmmanifestationen konnten bei 6 Patienten sowie bei einigen mehrere Manifestationen gleichzeitig

festgestellt werden, so z.B. Gelenk- in Kombination mit Hautbeschwerden bzw. Haut- und sonstige viszerale Manifestationen bei jeweils 4 Patienten. Andere Symptome wie z.B. Splenomegalie und Uveitis können zwar ebenfalls auf die Grunderkrankung zurückgeführt werden, traten jedoch nur vereinzelt auf und wurden deswegen nicht in die Arbeit aufgenommen.

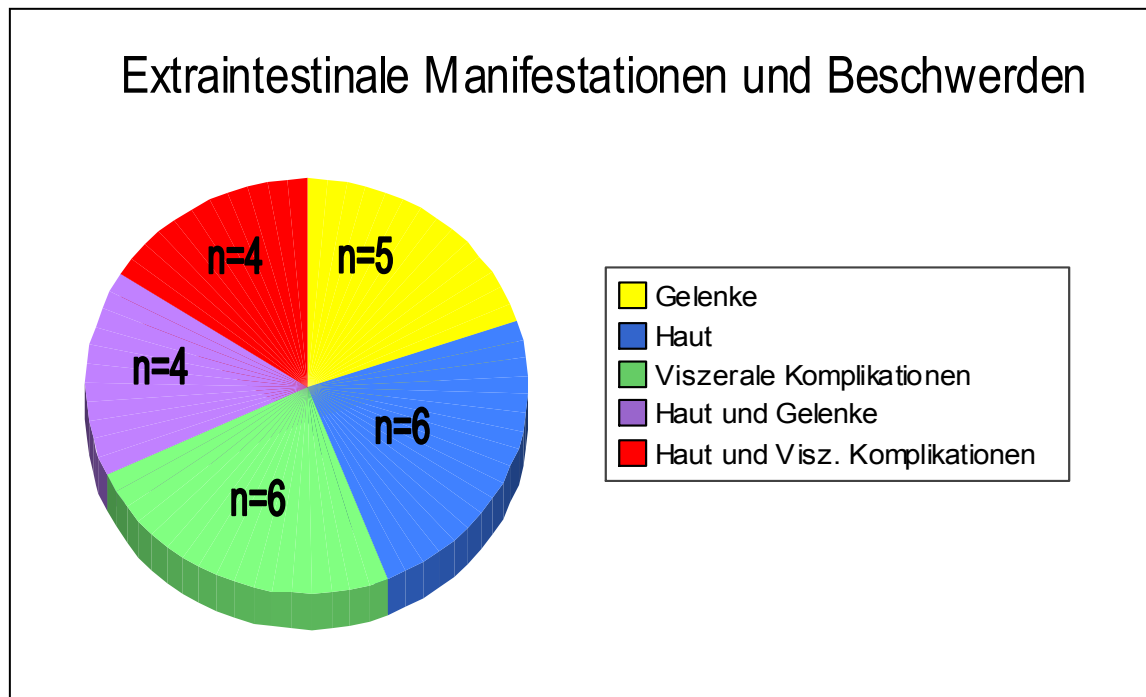


Abb. 4.2.a: Häufigkeiten aufgetretener, extraintestinaler Manifestationen (Viszerale Komplikationen: Primär Sklerosierende Cholangitis, Pankreatitis oder Cholecystitis)

4.3 Knochendichtemessmethoden

4.3.1 Kalkaneus-Ultraschallverfahren (Sahara Bone Densitometer)

Das quantitative Sahara-Verfahren (Sahara Bone Densitometer, Hologic, Inc., Waltham, MA, USA) basiert auf dem Prinzip ausgesandter Ultraschallwellen. Dabei breiten sich die Schallwellen, wie in Abbildung 4.3.1.a dargestellt, durch Quertransmission im spongiösen Os calcaneum aus. Die ausgesandte Schallwellenfrequenz diagnostisch eingesetzter, bildgebender Ultraschallgeräte liegt im Bereich um 20 MHz (Kauffmann et al. 2001). Bei den quantitativen Ultraschallverfahren (QUS) werden jedoch nicht die üblichen Frequenzen der

Bildsonografie verwendet, sondern ein wesentlich niedrigerer, um 0,2 – 0,8 MHz liegender Frequenzbereich (Mohr et al. 2004).

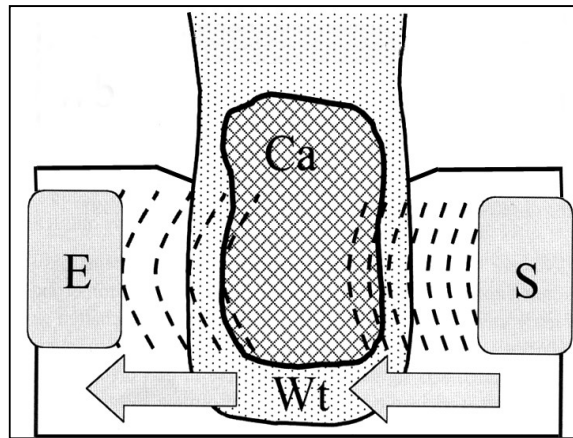


Abb. 4.3.1.a: Quertransmission des Kalkaneus mittels Sahara Bone Densitometer (E: Empfänger, S: Sender, Ca: Kalkaneus, Wt: Weichteile) (nach Mohr et al. 2004)

Beim betrachteten Patientenkollektiv wurden die Knochendichteparameter des rechten und linken Kalkaneus sowie deren Durchschnittswert mittels des transportablen Sahara-Knochendichte-Sonometers bestimmt (vgl. Abb. 4.3.1.b).

Bei der Messung der Parameter mit diesem Gerät werden Ultraschallwellen von einer als Sender fungierenden Ultraschallsonde ausgesandt. Da Ultraschall in der Luft schlecht fortgeleitet wird, dient ein Wasserbasisgel als Kontinuitätsvermittler zwischen Silikonpad und der Haut des Fußes.



Abb. 4.3.1.b: Sahara Bone Densitometer

Während ihres Verlaufs durch die Ferse werden die Ultraschallwellen durch Knochen- und Weichteilstrukturen absorbiert, gestreut und reflektiert (*Kauffmann et al. 2001*). Die gegenüberliegende Ultraschallsonde nimmt die ankommenden Signale auf. Aus diesen werden im Gerät verschiedene quantitative Parameter berechnet und auf dem Display ausgegeben (*Glüer et al. 1999*).

Zur Sicherung einer stabilen Messposition und zum Ausschluss von Bewegungsartefakten wird der Fuß des Patienten in der vorgesehenen Mulde positioniert und mit einer speziellen Haltevorrichtung leicht arretiert. Die Messung ist allerdings erst ab Schuhgröße 28 möglich (*Wünsche et al. 2000*). Eine gleichbleibende Qualität der Messergebnisse kann durch die regelmäßige Eichung des Gerätes und die Sicherstellung einer konstanten Raumtemperatur erreicht werden (*Ikeda u. Iki 2004*).

Beim Durchtritt der Schallwellen durch das Knochengewebe kommt es zu einer Geschwindigkeitsänderung. Das erste am Empfänger eingehende Signal wird als Speed of Sound (Ultraschalltransmissionsgeschwindigkeit, SOS), gemessen in m/s, angegeben. Weiterhin entsteht eine frequenzabhängige Schallwellenabschwächung (Broadband Ultrasound Attenuation, BUA) in dB/MHz entlang der Quertransmission durch den Kalkaneus (*Glüer et al. 1999, Mohr et al. 2004*). Diese Abschwächung wird stark durch die trabekuläre Struktur des Knochens bestimmt. BUA und SOS sind am gesunden Knochen größer, wohingegen bei osteoporotisch verändertem Knochen eine Verringerung des Abschwächungskoeffizienten und der Schallgeschwindigkeit zu beobachten ist - d.h. der Schall wird langsamer, da er eine längere Transitzeit durch den Knochen benötigt (*Malich et al. 2003b*).

Nach erfolgter Messung gibt das Gerät neben der Transmissionsgeschwindigkeit und der Schallabschwächung einen sich auf gerätespezifische Referenzdaten beziehenden T-Score (Standardabweichung im Vergleich zu einer gesunden, erwachsenen Kontrollgruppe) aus.

Nach der Messung wurden die BUA- und die SOS-Werte mit denen eines gesunden pädiatrischen Jenaer Referenzkollektivs verglichen (*Wünsche et al. 2000*). Die dabei aus dem Messwert und den Referenzdaten berechneten Scores sind als Z-Score auf das Alter, die Körpergröße, das Gewicht und den BMI des Patienten bezogen.

Zur Berechnung des Z-Scores wird ein altersentsprechender Vergleichswert gesunder Kinder vom aktuellen Messwert subtrahiert und durch die Standardabweichung des Vergleichswertes dividiert.

4.3.2 Tibia-Radius-Ultraschallverfahren (Omnisense-7000 P-Sonometer)

Eine weitere Methode zur Bestimmung von quantitativen Parametern mit Hilfe von Ultraschall ist das Tibia-Radius-Verfahren. Dabei wird eine Messung am kortikalen Knochen des Radius, der Tibia oder auch an der II., III. oder IV. Fingerphalanx durchgeführt. Die Messung an den Fingerphalangen mit dem in der Studie verwendeten Sunlight Omnisense-7000-P-Gerät (Sunlight Ultrasound Technologies, Israel) ist erst ab dem Erwachsenenalter möglich.

Das Messgerät (vgl. Abb. 4.3.2.a) besitzt zwei unterschiedliche Ultraschallwandler, einen größeren für die Tibia- und Radius-Messungen und einen kleineren für die Bestimmung an den Phalangen.

Ultraschallsender und -empfänger befinden sich bei diesem Gerät beide in einem Ultraschallkopf. Der Luftwiderstand wird auch hier mit einem Wasserbasisgel überbrückt.

Die Messung am Unterarm erfolgt im distalen, unteren Drittel des Radius in gleicher Weise wie am Unterschenkel in der Mitte der Tibia. Die Hälfte der Strecke von den ausgestreckten Fingerspitzen bis zum Olekranon definiert dabei den Messort am Radius. Eine Markierung mittig des Abstandes von Fußsohle und Patella zeigt dem Untersucher den Messort an der Tibia an.

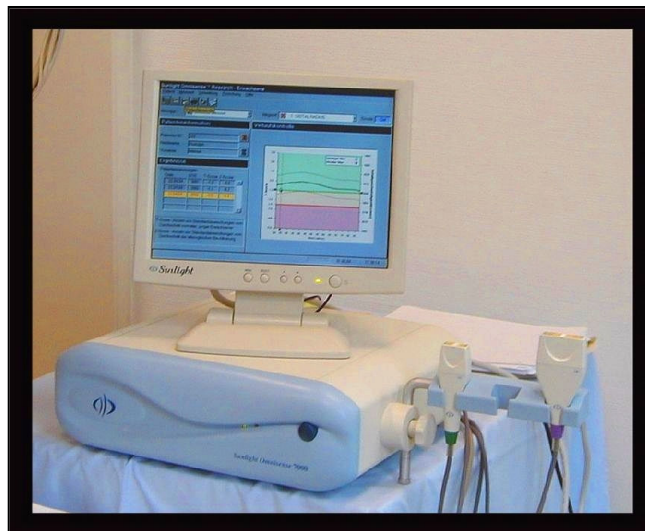


Abb. 4.3.2.a: Omnisense-Sonometer mit 2 Ultraschallwandlern

Die mit ca. 0,5 - 2 MHz ausgesandte Schallwelle breitet sich unter der Knochenoberfläche via Längstransmission, im Unterschied zur Quertransmission beim Kalkaneus-Ultraschallverfahren, aus (Hans et al. 1999, Mohr et al. 2004). Der

Knochen muss dabei mit dem Schallkopf in einem Winkel von ca. 180° während der Messung umfahren werden. Dabei sollte auf einen gleichmäßigen Andruck des Ultraschallkopfes und eine gleichbleibende Bewegungsgeschwindigkeit geachtet werden. Wie in Abbildung 4.3.2.b ersichtlich, werden die ausgesandten Schallwellen, die sich entlang der Knochenoberfläche ausbreiten, von den Empfängerelementen (Receiver) aufgenommen und daraus eine quantitative Information, die Schallgeschwindigkeit (SOS), errechnet. Eine geringere kortikale Dicke bedingt eine geringere Schallgeschwindigkeit (*Mohr et al. 2004*).

Die Gerätesoftware vergleicht die berechnete Schallgeschwindigkeit mit dem jeweiligen altersspezifischen Wert einer vom Hersteller vorgegebenen Referenzdatenbank und errechnet daraus einen Z-Score bzw. eine Perzentile der SOS; bei Erwachsenen wird statt dessen ein Vergleichswert zu Gesunden (T-Score) berechnet.

Die Messung erfolgt an der jeweils nicht-dominanten Extremität. Im Falle von Frakturen oder Deformationen wird die gesunde Seite herangezogen. Erfahrungsgemäß ist die Parameterbestimmung am Radius bei sehr kleinen Kindern bzw. Patienten mit dünnen Unterarmknochen sehr schwierig, so dass oft ungenaue SOS-Werte gemessen werden.

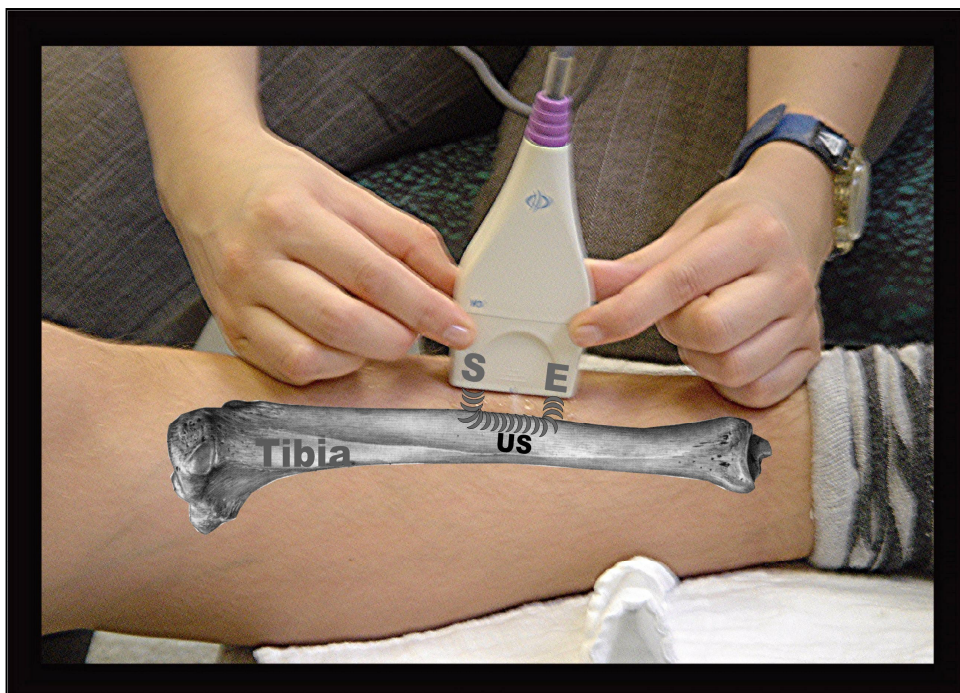


Abb. 4.3.2.b: Bestimmung der Schallgeschwindigkeit an der Tibia mit dem Omni-sense-Sonometer (S: Sender, E: Empfänger, US: Ultraschallwellen) (nach Abbildungen von Lequin 2001, Putz u. Pabst 2000)

Am Unterschenkel ist die Parameterbestimmung jedoch durch die entsprechende Tibiagröße prinzipiell schon im Neugeborenenalter möglich (*van Rijn et al. 2003, Zadik et al. 2003*).

Der Vorteil dieser Methode besteht in der Möglichkeit einer multilokalen Messung und einer VorabEinstellung der Altersgruppe (Neugeborene, Kinder oder Erwachsene). Für die unterschiedlichen Personengruppen stehen jeweils geräteinterne Referenzwerte zur Verfügung. Demzufolge müssen vor jeder Messung Lebensalter, Größe und Gewicht des Patienten angegeben werden.

Der vergleichsweise hohen Präzision (vgl. Kapitel 5) des Gerätes steht ein erhöhter Zeitaufwand gegenüber, da für jede Extremität drei bis fünf Messzyklen (à zwei bis drei Minuten) notwendig sind.

Im Gegensatz zum Sahara-Bone-Densitometer verfügt das Gerät über einen internen Datenspeicher, der Verlaufskontrollen auf einfache Art und Weise ermöglicht.

4.3.3 Digitale Radiogrammetrie (Pronosco X-posure System)

Für die Anwendung der Digitalen Radiogrammetrie wird eine Röntgenaufnahme einer Hand benötigt (Strahlengang: posteriorer-anterior mit 45 kV, 3,2 bis 4 mAs und einen Film-Fokus-Abstand von 1m), wobei man von einer Strahlenbelastung von ca. 1µSv ausgehen kann. Im Rahmen dieser Arbeit wurde auf bereits vorliegende Aufnahmen der linken Hand, die zur Bestimmung des Knochenalters angefertigt worden waren, zurückgegriffen. Zum Einlesen der Röntgenaufnahme wurde das Pronosco X-posure System (Version V.2, Sectra, Schweden), bestehend aus hochauflösendem Scanner und angeschlossenem Computer mit einer entsprechenden Bearbeitungssoftware, verwendet (vgl. Abb. 4.3.3.a).



Abb. 4.3.3.a: Pronosco X-posure System der Digitalen Radiogrammetrie

Dieses System legt automatisch an der Aufnahme der Hand so genannte ROIs (Regions of Interest) fest, in denen die Knochendichte bestimmt wird. Diese werden, wie in Abbildung 4.3.3.b ersichtlich, standardmäßig im Bereich der Metakarpalia II, III und IV angeordnet und können vom Untersucher nicht justiert werden. Der Computer schätzt vor der Platzierung der ROIs die Bildqualität ein; im Falle einer unzureichenden Qualität wird die Messung abgebrochen.

Als gerätespezifische Parameter werden die Wandstärke der Knochenrinde und die durchschnittliche Knochenbreite am schmalsten Knochendurchmesser ermittelt. Für die Mittelhandknochen wird der Metacarpalindex (MCI) errechnet, der die Summe aller Quotienten aus Metakarpalwandstärke und Metakarpalknochenbreite quantitativ beschreibt. Die Knochenbreite und Rindenstärke aller drei Knochen bestimmen das Knochenvolumen in jedem Areal, welches unter Zuhilfenahme von Korrekturfaktoren wie Porosität und Streifigkeit zur Berechnung der Knochendichte (Bone Mineral Density, BMD) in g/cm^2 herangezogen wird (Jørgensen *et al.* 2000). Da die errechnete Knochendichte die Gesamtheit aller Metakarpalia widerspiegelt, können keine Rückschlüsse bezüglich einzelner Knochen gezogen werden.

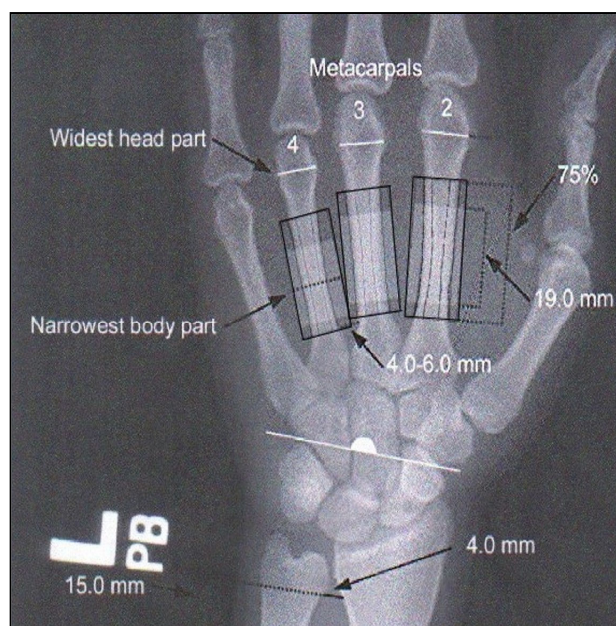


Abb. 4.3.3.b: Regions of Interest der Metakarpalia mit Maßzahlen
(Quelle: Rosholm *et al.* 2001)

Der als Porosität bezeichnete Parameter, der den nicht von Kompakta überdeckten kortikalen Knochen beschreibt, ist ein Faktor, der unter anderem Hinweise auf die Rauigkeit der Kortikalis gibt (Black *et al.* 2001). Die Streifigkeit hingegen spiegelt Irregularitäten der inneren kortikalen Oberfläche wider (Mentzel *et al.* 2005a).

Nach Ermittlung von BMD und MCI wurden die Z-Scores anhand vorliegender Jenaer Referenzdaten gesunder Kinder errechnet (*Malich et al. 2003a*).

4.3.4 Zwei-Spektren-Röntgenabsorptiometrie (QDR 4500 A)

Die Zwei-Spektren-Röntgenabsorptiometrie (Dual Energy X-Ray Absorptiometry, DXA), von der WHO als Goldstandard der Knochendichtemessung definiert, basiert auf dem Abschwächungsprinzip einer ausgesendeten Strahlung durch Knochen- und Weichteilmaterie. Da es sich hier um ein Zwei-Spektren-Verfahren handelt, sendet die Röntgenröhre des Gerätes abwechselnd zwei verschiedene Energieimpulse aus, die zuvor durch Anlegen einer alternierenden Röhrenspannung (85 kV und 125 kV) erzeugt wurden. Dieses Vorgehen ist für die Differenzierung der unterschiedlichen Dichten von Knochen und Weichteilen notwendig (*Adams 1997*).

Gewebe mit größerer Materialdichte (Knochen) schwächen dabei die Impulse stärker ab als umgebende Weichteile. Analog dazu wird der eigentliche Knochenmineralgehalt durch umliegendes Fettgewebe bzw. durch einen hohen Anteil an Fettmark verfälscht. Dieses als „Fettfehler“ bekannte Phänomen tritt bei osteoporotischen Knochen verstärkt auf, da der Fettanteil gegenüber gesunden Knochen erhöht ist. Da die Abschwächung in den Weichteilen im Gegensatz zum Knochengewebe nur gering energieabhängig ist, kann dieser bestehende Messfehler der DXA anhand alters- bzw. geschlechtsbezogener Korrekturwerte minimiert werden (*Felsenberg u. Gowin 1999*).



Abb. 4.3.4.a: DXA-Gerät QDR 4500 A mit Justierhilfe der Beine

Mit dem in Abbildung 4.3.4.a dargestellten DXA-Gerät QDR 4500 A der Firma Hologic (Waltham, MA, USA) kann die Knochendichte im Bereich des 1. bis 4. Lendenwirbels bzw. am Femur bestimmt werden.

Das Gerät arbeitet mit einer geringen Strahlenbelastung von ca. 1 bis 3 μSv effektiver Ganzkörperdosis (Adams 1997, Felsenberg u. Glüer 2001), die damit niedriger als bei einer herkömmlichen Thoraxaufnahme ist.

Die Knochendichte des Patienten wird in liegender Position im Posterior-Anterior-Strahlengang gemessen (vgl. Abb. 4.3.4.b). Der Untersucher verfolgt über den Computerbildschirm die Lage der Wirbelsäule und ihre überlagerungsfreie Sicht, um eventuelle Korrekturen vornehmen zu können.

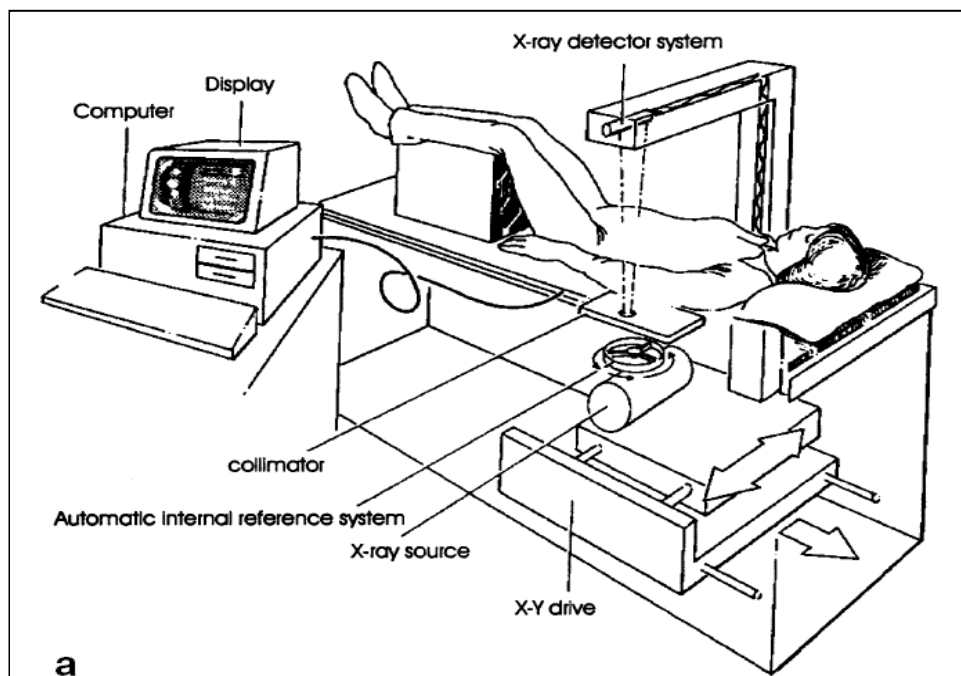


Abb. 4.3.4.b: Messung der Wirbelkörperdichte mit der DXA (Quelle: Adams 1997)

Um die physiologische Lendenlordose während der Messung auszugleichen, müssen die Beine in einem 90°-Winkel gelagert werden (Felsenberg u. Gowin 1999). Die Aufnahme des Femurkopfes erfolgt ebenfalls in liegender Position unter Verwendung einer Justierhilfe für die Beine, um ein möglichst überlagerungsfreies Bild zu erhalten.

Nur dem Knochen zugehörige Strukturen werden von einem erfahrenen Untersucher durch ROIs (Regions of Interest) im Verlauf der Bildnachbearbeitung einbezogen. Für jede ROI ermittelt der Computer aus der gemessenen Knochenoberfläche und dem Knochengewicht die Knochendichte in g/cm^2 .

Das Gerät ermittelt die Knochendichte für die Lendenwirbelkörper 1 bis 4 (vgl. Abb. 4.3.4.c), sowie für die folgenden Areale des Femurs (vgl. Abb. 4.3.4.d):

- Femurhalsareal: zwischen Kopf und den Trochanteren (FH in Abbildung 4.3.4.d)
- Trochanterareal: Areal des Trochanter major bis zum Übergang in den Femurschaft
- intertrochantäres Areal: Gebiet zwischen Trochanter major und minor
- Gesamtknochendichte der bisher beschriebenen Areale
- Ward'sches Dreieck: Bereich der geringsten Dichte zwischen Trochanter major und Femurhals (WD in Abb. 4.3.4.d) (*Felsenberg u. Gowin 1999*).

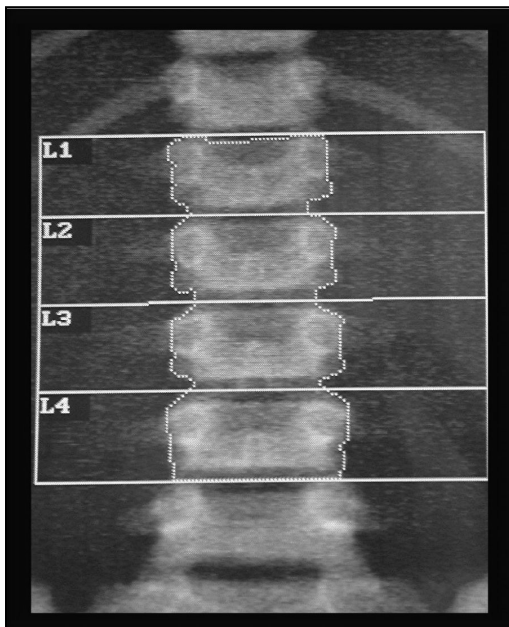


Abb. 4.3.4.c: *Regions of Interest der Lendenwirbelkörper*

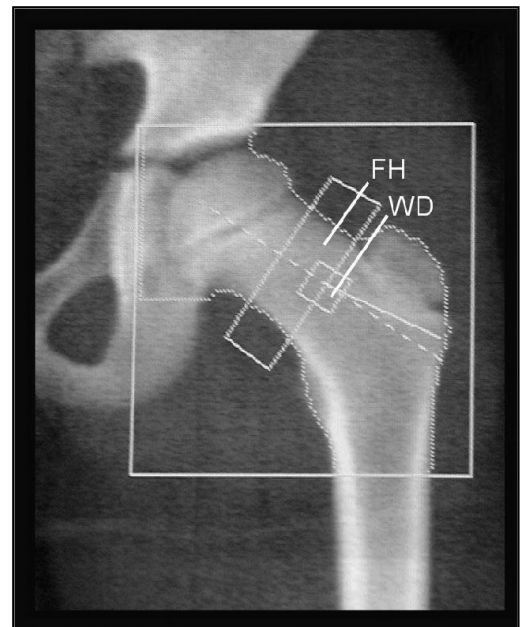


Abb. 4.3.4.d: *Regions of Interest des Femur*

Die jeweiligen Knochendichten werden mit Referenzdaten verglichen und als T- sowie Z-Scores (für die Lendenwirbelknochendichte) ausgegeben.

Der Nachteil dieses Verfahrens besteht in der relativ zeitaufwändigen Untersuchung von ca. 30 min pro Patient mit einer Nachbearbeitung und fehlenden, geräteinternen Referenzwerten gesunder Kinder bis zum 10. Lebensjahr. Die Knochendichte jüngerer Kinder kann demzufolge nur mit diesen Werten verglichen werden.

4.3.5. Periphere Quantitative Computertomografie (XCT 900)

Die Periphere Quantitative Computertomografie, hier mit dem XCT 900 (Stratec Medizintechnik GmbH, Birkenfeld, Deutschland) durchgeführt (siehe Abb. 4.3.5.a), folgt dem bekannten Prinzip der Computertomografie. Die um den Patienten rotierende Röntgenröhre sendet eine Strahlung aus (Strahlenbelastung unter 1 μSv effektive Ganzkörperdosis), die in den gemessenen Schichten unterschiedlich abgeschwächt und durch einen gegenüberliegenden Detektor aufgefangen wird.

Bei der peripheren Quantitativen CT (pQCT) wird niederenergetische Strahlung durch eine Röhrenspannung von ca. 28 kV bis 35 kV erzeugt. Nach erfolgter Messung berechnet der Computer die Differenz aus Ausgangsstrahlungsstärke und vom Detektor gemessener Strahlungsstärke (Felsenberg u. Gowin 1999, Felsenberg u. Glüer 2001).



Abb. 4.3.5.a: periphere Quantitative Computertomografie

Die Knochendichte wird in den distalen 4% des linken Radius (bezogen auf die Unterarmlänge) bestimmt (Cardenas et al. 1997, Felsenberg u. Glüer 2001). Vor Beginn jeder Knochendichtebestimmung ist es daher notwendig, dass der Untersucher die Messregion dementsprechend eingrenzt. In der Nachbearbeitung muss auf Ausschluss des Gelenkspaltes und mögliche Artefakte geachtet werden.

Die pQCT ist das einzige Verfahren, welches die Knochendichte in Masse pro Volumeneinheit (mg/cm^3) bestimmt und neben der Gesamtdichte zwischen kortikaler und trabekulärer Dichte differenzieren kann. Da eine genaue Abgrenzung zwischen

kortikaler und trabekulärer Schicht kaum möglich ist, betrachtet die Software standardmäßig die äußeren 55% des Knochensaumes als kortikale bzw. subkortikale Schicht (*Neu et al. 2001*).

Die Z-Scores wurden anhand herstellerspezifischer Referenzwerte einer gesunden Kontrollgruppe für die Gesamt- und Trabekulär-BMD bestimmt.

4.4 Überblick der verwendeten Knochendichteparameter

Die in dieser Arbeit ausgewerteten Knochendichteparameter werden in Tabelle 4.4.a neben den verwendeten Abkürzungen dargestellt. Der Terminus Knochendichteparameter wird zusammenfassend für alle Parameter unabhängig von der Art des messenden Gerätes gebraucht.

Tab. 4.4.a: Zusammenfassung in der Arbeit auftretender Knochendichteparameter

Zusammenfassung der verwendeten Knochendichteparameter		
Verfahren	Abkürzung	Erklärung
Kalkaneus-Ultraschall -Sahara Bone Densitometer-	BUA rechts, links	Broadband Ultrasound Attenuation [dB/MHz] rechter, linker Kalkaneus
	Kalkaneus-BUA	Broadband Ultrasound Attenuation [dB/MHz] Durchschnitt beider Kalkanei
	Kalkaneus-BUA-Z-Score	Z-Score der BUA beider Kalkanei [SD]
	BUA-Höhen-Score	auf die Körpergröße bezogener Z-Score der BUA beider Kalkanei [SD]
	SOS rechts,links	Speed of Sound [m/s] rechter, linker Kalkaneus
	Kalkaneus-SOS	Speed of Sound [m/s] Durchschnitt beider Kalkanei
	Kalkaneus-SOS-Z-Score	Z-Score der SOS beider Kalkanei [SD]
	SOS-Höhen-Score	auf die Körpergröße bezogener Z-Score der SOS beider Kalkanei [SD]
Tibia-Radius-Ultraschall -Omnisense-7000 P-Sonometer-	Tibia-SOS	Speed of Sound der Tibia [m/s]
	Tibia-SOS-Z-Score	Z-Score des Tibia-SOS [SD]
	Radius-SOS	Speed of Sound des Radius [m/s]
	Radius-SOS-Z-Score	Z-Score des Radius-SOS [SD]
Digitale Radiogrammetrie DXR -Pronosco X-posure System-	DXR-MCI	Metakarpalindex
	DXR-MCI-Z-Score	Z-Score des MCI [SD]
	DXR-BMD	Bone Mineral Density [g/cm ²]
	DXR-BMD-Z-Score	Z-Score des DXR-BMD [SD]
Zwei-Spektren-Röntgenabsorptiometrie Dual Energy X-Ray Absorptiometry DXA -QDR 4500 A-	L1-L4-DXA-BMD	Bone Mineral Density [g/cm ²] Durchschnitt des Wirbelkörpers L1 bis L4
	L1-L4-DXA-Z-Score	Z-Score des L1-L4-BMD [SD]
	Femurhals-DXA-BMD	Bone Mineral Density [g/cm ²] des Femurhalses
	Total-DXA-BMD	Bone Mineral Density [g/cm ²] Durchschnitt aller BMDs des Femurkopfes
	Ward-DXA-BMD	Bone Mineral Density [g/cm ²] des Ward'schen Dreiecks
peripheres Quantitatives CT pQCT -XCT 900-	Gesamt-pQCT-BMD	Bone Mineral Density [mg/cm ³] des Gesamtknochens
	Gesamt-pQCT-Z-Score	Z-Score des Gesamt-BMD [SD]
	Trabekulär-pQCT-BMD	Bone Mineral Density [mg/cm ³] des Trabekulären Knochen
	Trabekulär-pQCT-Z-Score	Z-Score des Trabekulär-BMD [SD]
	Kortikal-pQCT-BMD	Bone Mineral Density [mg/cm ³] des Sub-,Kortikalen Knochen

4.5 Statistische Methoden

Alle Auswertungen erfolgten mit den Programmen SPSS 11.5S und Excel 2003.

Die fünf Knochendichtemessverfahren sowie patientenspezifische (Alter, Knochenalter, Gewicht, Körpergröße, BMI) und erkrankungsspezifische Parameter (Krankheitsdauer) wurden anhand der Korrelation nach Pearson verglichen.

Die Kurzzeitpräzision für die beiden Ultraschallverfahren wurde mit der Formel

$$CV\% = \frac{\text{Standardabweichung der Messwerte}}{\text{Mittelwert}} \times 100$$

berechnet (*Heilmann et al. 1998*).

Wie bereits erwähnt, wurden 20 Patienten mit allen fünf Verfahren untersucht. Die errechneten Z-Scores der vier alternativen Verfahren (beide Ultraschallmethoden, Digitale Radiogrammetrie, peripheres Quantitatives CT) wurden mit denen des Goldstandards der Zwei-Spektren-Röntgenabsorptiometrie (DXA) in Beziehung gesetzt und daraus die Sensitivität, Spezifität sowie positiver und negativer Vorhersagewert bestimmt. Als Cut-off-Wert der Z-Scores wurde -1 SD (beginnende Osteopenie) festgelegt.

Der Mittelwertvergleich nominaler Merkmale (z.B. Geschlecht, Diagnose, Kortikosteroideinnahme, krank oder gesund) erfolgte anhand des t-Tests für unabhängige Stichproben. Mittelwertunterschiede anderer Einflüsse mit mehr als zwei Ausprägungen (z.B. Krankheitsdauer) wurden anhand des Tamhane-Tests der einfaktoriellen ANOVA-Analyse getestet. Eine wechselseitige Beeinflussung zweier Merkmale wurde mit der multifaktoriellen Analyse kontrolliert.

Alter und Knochenalter wurden mittels t-Test für abhängige Stichproben auf Mittelwertsunterschiede getestet.

Die Höhen- und Z-Scores der Patienten wurden mit Hilfe der folgenden Formel:

$$\text{Höhen- / Z - Score} = \frac{\text{Aktueller Messwert} - \text{Referenzwert (für Alter bzw. Körpergröße)}}{\text{Standardabweichung des Referenzwertes}}$$

berechnet.

Die Normalverteilung der Knochendichteparameter wurde im Vorfeld überprüft.

5 Ergebnisse

5.1 Vergleich der Knochendichtemessverfahren

5.1.1 Präzisionsvergleich der Ultraschallverfahren

Die Kurzzeitpräzision wurde sowohl für die Kalkaneus-Ultraschallmethode (an 25 Personen), als auch für die Tibia-Radius-Ultraschallmethode (an 15 Personen) bestimmt (vgl. Tabelle 5.1.1.a). Die Präzision der BUA am rechten und linken Kalkaneus (CV= 3,63 bzw. 4,81%) war schlechter als die der beiden Kalkaneus-SOS (CV im Bereich von 0,24 bis 0,35%) oder die der Tibia-SOS (CV= 0,38%) bzw. die der Radius-SOS (CV= 0,33%).

Tab. 5.1.1.a: Kurzzeitpräzision des Kalkaneus- und Tibia-Radius-Ultraschalls

	Kurzzeitpräzision CV [%]
BUA rechter Kalkaneus	3,64
BUA linker Kalkaneus	4,81
SOS rechter Kalkaneus	0,35
SOS linker Kalkaneus	0,24
SOS Tibia	0,38
SOS Radius	0,33

5.1.2 Vergleich durch Korrelation

Ein Vergleich der fünf Knochendichtemessverfahren wurde anhand der Pearsonschen Korrelation durchgeführt. Dazu wurden **a)** Einflüsse wie das Patientenalter, Knochenalter, Erkrankungsdauer, Körpergröße, Gewicht und BMI des Patienten mit Knochendichteparametern und **b)** die Knochendichteparameter sowie deren Z-Scores miteinander korreliert. Die Korrelationen waren ab dem Niveau 0,05 signifikant bzw. ab 0,01 hochsignifikant.

a) Anhand der Pearsonschen Korrelation konnten keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Erkrankungsdauer und den Knochendichteparametern festgestellt werden (vgl. Tabelle 9.1.4 des Anhangs).

Zum Lebensalter wiesen Kalkaneus-BUA, Radius-SOS, DXR-MCI, DXR-BMD sowie L1-L4-DXA-BMD signifikante positive Beziehungen auf. Negative signifikante Beziehungen konnten zum Tibia-Z-Score und Gesamt-pQCT-Z-Score festgestellt werden. Diese linearen Koeffizienten sind in der Tabelle 9.1.2 des Anhangs dargestellt.

Für das Knochenalter ließen sich stärkere signifikante Beziehungen zur Radius-SOS, DXR-BMD, zum DXR-MCI und zur L1-L4-DXA-BMD feststellen, jedoch konnten keine derartigen Zusammenhänge mit den geräteentsprechenden Z-Scores und mit den Parametern des Kalkaneus-Ultraschallverfahrens nachgewiesen werden.

Körpergröße (Mittelwert: $1,58 \pm 0,14$ m), Gewicht (Mittelwert: $49,77 \pm 14,98$ kg) und BMI (Mittelwert: $19,48 \pm 3,18$ kg/m²) der Patienten wiesen einen negativen signifikanten Zusammenhang mit der Kalkaneus-SOS auf. Positive Zusammenhänge dieser drei patientenspezifischen Charakteristika bestanden zu DXR-MCI, DXR-BMD und L1-L4-DXA-BMD sowie zu allen gemessenen Dichten des Femur bzw. zum DXR-BMD-Z-Score. Positive Beziehungen zeigten sich zusätzlich zwischen Gewicht bzw. BMI und Trabekulär-pQCT-Z-Score, negative hingegen zum Kalkaneus-SOS-Z-Score (vgl. dazu Tabelle 9.1.2 Anhang).

b) Weiterhin sollen nun die Korrelationen der gerätespezifischen Knochendichteparameter untereinander beschrieben werden.

Kalkaneus-Ultraschallverfahren

Sowohl männliche, als auch weibliche CED-Patienten wiesen im Vergleich zu einem gesunden Referenzkollektiv einen signifikant niedrigeren Kalkaneus-SOS (Range: 1494,2 - 1610,8 m/s, Median: 1545,8 m/s) sowie Kalkaneus-SOS-Z-Score (Range: -2,81 - +2,22 SD, Median: -0,67 SD) auf. Die Kalkaneus-BUA (Range: 43,2 - 108,0 dB/MHz, Median: 63,47 dB/MHz) und deren Z-Score (Range: -1,96 - +3,87 SD, Median: -0,36 SD) waren nicht signifikant vermindert (vgl. Tab. 9.2.1 und 9.2.2 des Anhangs).

BUA und SOS des Kalkaneus-Ultraschallverfahrens korrelierten signifikant sowohl untereinander als auch mit der Radius-SOS des Tibia-Radius-Ultraschalls (vgl. Abbildung 5.1.2.a, 5.1.2.b und Tabelle 5.1.2.a).

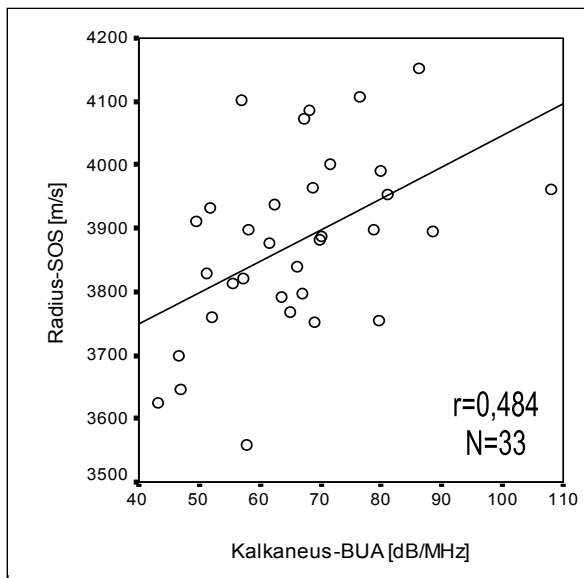


Abb. 5.1.2.a: Korrelation der Radius-SOS mit der Kalkaneus-BUA

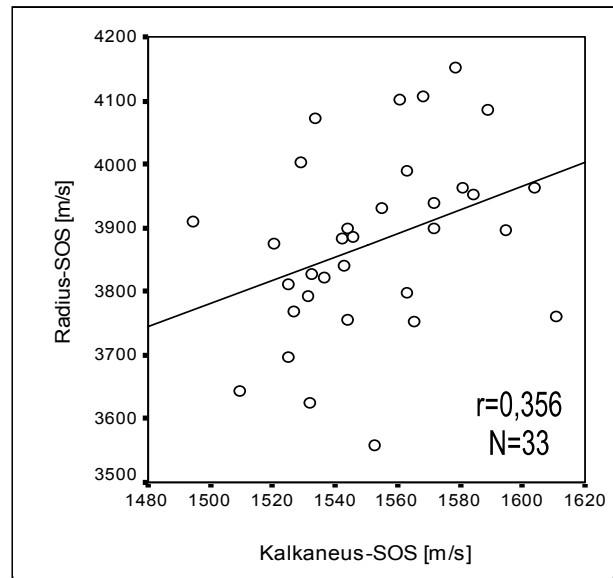


Abb. 5.1.2.b: Korrelation der Radius- mit der Kalkaneus-SOS

Tab. 5.1.2.a: Korrelationen des Kalkaneus-Ultraschallverfahrens mit anderen Knochendichteparametern (**: $p < 0,01$; *: $p < 0,05$)

	Kalkaneus-BUA		Kalkaneus-BUA-Z-Score		Kalkaneus-SOS		Kalkaneus-SOS-Z-Score	
	r	N	r	N	r	N	r	N
Kalkaneus-BUA	-		0,898**	46	0,597**	46	0,545**	46
Kalkaneus-BUA-Z-Score	0,898**	46	-		0,609**	46	0,637**	46
BUA-Höhen-Score	0,950**	46	0,983**	46	0,625**	46	0,591**	46
Kalkaneus-SOS	0,597**	46	0,609**	46	-		0,952**	46
Kalkaneus-SOS-Z-Score	0,545**	46	0,637**	46	0,952**	46	-	
SOS-Höhen-Score	0,612**	46	0,627**	46	0,962**	46	0,960**	46
Tibia-SOS	0,280	31	0,274	31	0,057	31	0,042	31
Tibia-SOS-Z-Score	0,103	31	0,310	31	0,057	31	0,154	31
Radius-SOS	0,484**	33	0,356*	33	0,356*	33	0,323	33
Radius-SOS-Z-Score	0,275	33	0,380*	33	0,323	33	0,368*	33
DXR-MCI	0,176	33	-0,115	33	-0,066	33	-0,146	33
DXR-MCI-Z-Score	0,067	33	-0,044	33	0,032	33	0,028	33
DXR-BMD	0,207	33	-0,091	33	-0,169	33	-0,193	33
DXR-BMD-Z-Score	0,200	33	0,093	33	0,090	33	-0,028	33
L1-L4-DXA-BMD	0,258	37	0,041	37	0,027	37	-0,073	37
L1-L4-DXA-Z-Score	0,333*	37	0,244	37	0,185	37	0,101	37
Femurhals-DXA-BMD	0,151	37	0,084	37	0,049	37	0,032	37
Total-DXA-BMD	0,173	37	0,049	37	0,020	37	-0,003	37
Ward-DXA-BMD	0,128	37	0,061	37	0,119	37	0,110	37
Gesamt-pQCT-BMD	0,151	38	0,086	38	0,341*	38	0,296	38
Gesamt-pQCT-Z-Score	0,049	38	0,158	38	0,359*	38	0,395*	38
Trabekulär-pQCT-BMD	0,098	38	0,168	38	0,219	38	0,284	38
Trabekulär-pQCT-Z-Score	0,144	38	0,161	38	0,116	38	0,141	38
Kortikal-pQCT-BMD	0,218	38	0,120	38	0,325*	38	0,244	38

Auch konnte eine Korrelation der BUA- und SOS-Werte am Kalkaneus mit den nach der Körpergröße entsprechend berechneten Höhen-Scores des Kalkaneus-Ultraschalls festgestellt werden. Weiterhin ließ sich ein moderater, aber signifikanter Zusammenhang der Kalkaneus-BUA mit dem L1-L4-DXA-Z-Score sowie der Kalkaneus-SOS mit der Gesamt-pQCT-BMD und deren Z-Score beobachten (vgl. Abbildung 5.2.1.i sowie Abbildung 5.2.1.j). Der Kalkaneus-BUA-Z-Score und der Kalkaneus-SOS-Z-Score zeigten ähnliche korrelative Verhältnisse wie die Messwerte auf (vgl. Tabelle 5.2.1.a).

Tibia-Radius-Ultraschallverfahren

Im Patientenkollektiv wiesen männliche und weibliche Patienten anhand der Tibia- (Range: 3412 - 3978 m/s, Median: 3813 m/s) und Radius-SOS (Range: 3558 - 4152 m/s, Median: 3886 m/s) im Vergleich zu Gesunden signifikant erhöhte Parameter auf (vgl. Tab. 9.2.1 und 9.2.2 des Anhangs).

Die Tibia-SOS des Tibia-Radius-Ultraschallverfahrens korrelierte lediglich mit der ebenfalls von diesem Gerät bestimmten Radius-SOS und den zu diesen beiden Geschwindigkeiten aufgestellten Z-Scores. Weiterhin stand sie mit dem körpergrößenbezogenen BUA-Höhen-Score in einem positiven Zusammenhang korrelierte allerdings nicht mit der Kalkaneus-BUA und der Kalkaneus-SOS (vgl. Tabelle 5.1.2.b).

Die Radius-SOS korrelierte mit der Tibia-SOS des gleichen Gerätes und den bereits genannten Parametern Kalkaneus-SOS und Kalkaneus-BUA. Außerdem konnte ein signifikanter Zusammenhang der Radius-SOS mit dem altersspezifischen Kalkaneus-BUA-Z-Score sowie mit den Höhen-Scores von BUA und SOS beobachtet werden. Die korrelativen Beziehungen der Tibia-Radius-Parameter mit anderen Parametern sind in Tabelle 5.2.1.b dargestellt.

Der Z-Score der Tibia-SOS (Range: -3,93 - +2,99 SD, Median: +0,68 SD) korrelierte zudem negativ mit den Parametern der Digitalen Radiogrammetrie; der Z-Score der Radius-SOS (Range: -2,28 - +2,96 SD, Median: +0,01 SD) hingegen mit den Z-Scores des Kalkaneus-Ultraschalls.

Keine signifikanten Korrelationen bestanden zwischen Tibia- bzw. Radius-SOS und den Knochendichten sowie Z-Scores der DXA und des pQCT.

Tab. 5.1.2.b: Korrelationen des Tibia-Radius-Ultraschallverfahrens mit anderen Knochendichte-parametern (**p<0,01; *:p<0,05)

	Tibia-SOS		Tibia-SOS-Z-Score		Radius-SOS		Radius-SOS-Z-Score	
	r	N	r	N	r	N	r	N
Kalkaneus-BUA	0,280	31	0,103	31	0,484**	33	0,275	33
Kalkaneus-BUA-Z-Score	0,274	31	0,310	31	0,380*	33	0,308*	33
BUA-Höhen-Score	0,358*	31	0,283	31	0,446**	33	0,309	33
Kalkaneus-SOS	0,057	31	0,116	31	0,356*	33	0,323	33
Kalkaneus-SOS-Z-Score	0,042	31	0,154	31	0,368*	33	0,368*	33
SOS-Höhen-Score	0,014	31	0,066	31	0,363*	33	0,327	33
Tibia-SOS	-		0,817**	31	0,402*	30	0,368*	30
Tibia-SOS-Z-Score	0,871**	31	-	31	0,237	30	0,465**	30
Radius-SOS	0,402*	30	0,237	30	-		0,847**	30
Radius-SOS-Z-Score	0,368*	30	0,465**	30	0,847**	30	-	
DXR-MCI	0,241	24	-0,446*	24	0,241	25	-0,173	25
DXR-MCI-Z-Score	-0,256	24	-0,422*	24	0,233	25	0,019	25
DXR-BMD	-0,077	24	-0,437*	24	0,255	25	-0,120	25
DXR-BMD-Z-Score	-0,253	24	-0,380	24	0,141	25	0,007	25
L1-L4-DXA-BMD	-0,077	27	-0,335	27	0,207	29	0,043	29
L1-L4-DXA-Z-Score	-0,046	27	-0,143	27	0,052	29	-0,036	29
Femurhals-DXA-BMD	0,041	27	-0,088	27	0,266	29	0,185	29
Total-DXA-BMD	-0,121	27	-0,261	27	0,187	29	0,080	29
Ward-DXA-BMD	-0,034	27	-0,143	27	0,183	29	0,084	29
Gesamt-pQCT-BMD	-0,117	28	-0,175	28	0,111	30	-0,031	30
Gesamt-pQCT-Z-Score	-0,214	28	-0,058	28	-0,087	30	0,014	30
Trabekulär-pQCT-BMD	0,006	28	0,075	28	0,049	30	0,086	30
Trabekulär-pQCT-Z-Score	-0,285	28	-0,308	28	-0,135	30	-0,211	30
Kortikal-pQCT-BMD	0,125	28	0,019	28	0,208	30	0,040	30

Digitale Radiogrammetrie

Der DXR-MCI-Z-Score (Range: -2,55 - +0,73 SD) und der DXR-BMD-Z-Score (Range: -3,33 - +2,15 SD, Median: -0,76 SD) waren lediglich bei männlichen Patienten im Vergleich zu Gesunden signifikant vermindert. Der DXR-BMD-Z-Score bei weiblichen Patienten wies nur eine tendenzielle Verminderung auf. Die DXR-BMD (Range: 0,319 - 0,634 g/cm², Median: 0,479 g/cm²) und der DXR-MCI (Range: 0,257 - 0,535 SD, Median: 0,394) waren bei beiden Geschlechtern im Vergleich zu Gesunden nicht signifikant vermindert (vgl. Tab. 9.2.1 und 9.2.2 im Anhang).

Die Parameter der Digitalen Radiogrammetrie wiesen bezüglich der Messwerte und deren Z-Scores gegenseitig signifikante Beziehungen auf. Weiterhin korrelierten sie mit der L1-L4-DXA-BMD (vgl. Abbildung 5.1.2.c und 5.1.2.e), deren Z-Score sowie der Femurhals-DXA- und Total-DXA-BMD (vgl. Abbildung 5.1.2.d und 5.1.2.f). Negative Zusammenhänge des DXR-MCI, des DXR-MCI-Z-Score und der DXR-BMD

konnten mit dem Tibia-SOS-Z-Score festgestellt werden. Der DXR-MCI-Z-Score aller Patienten wies zusätzlich eine signifikante Beziehung zum Kortikal-pQCT-BMD auf. Keine signifikanten Zusammenhänge bestanden zum Kalkaneus-Ultraschall und zu anderen Parametern des pQCT (vgl. Tabelle 5.1.2.c).

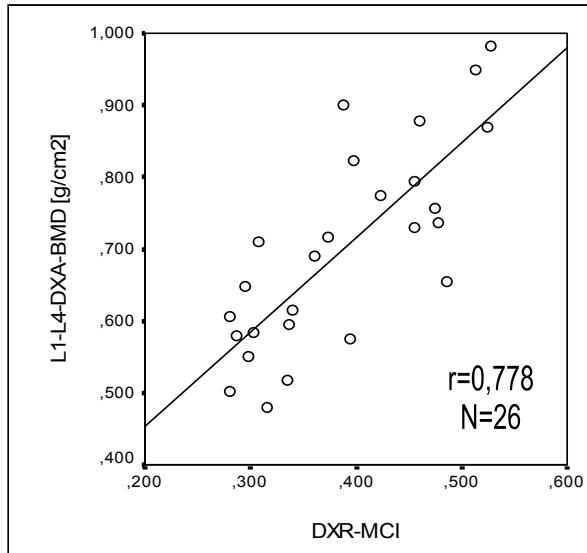


Abb. 5.1.2.c: Korrelation des DXR-MCI mit der L1-L4-DXA-BMD

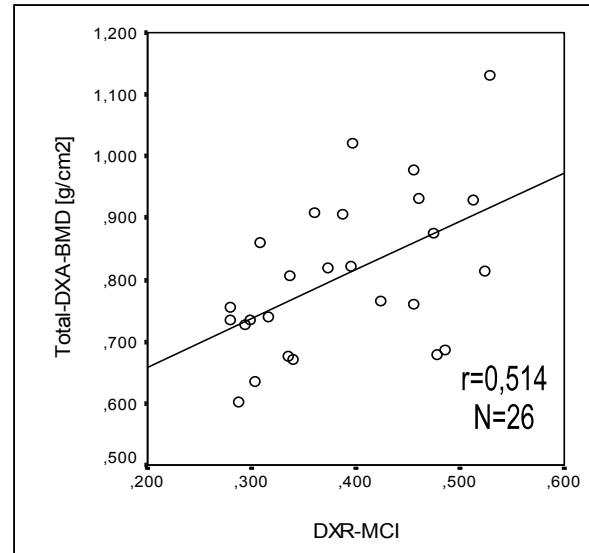


Abb. 5.1.2.d: Korrelation des DXR-MCI mit der Total-DXA-BMD

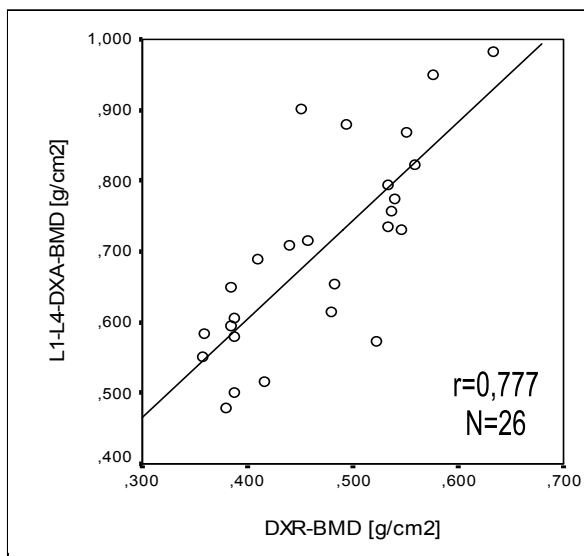


Abb. 5.1.2.e: Korrelation der DXR-BMD mit der L1-L4-DXA-BMD

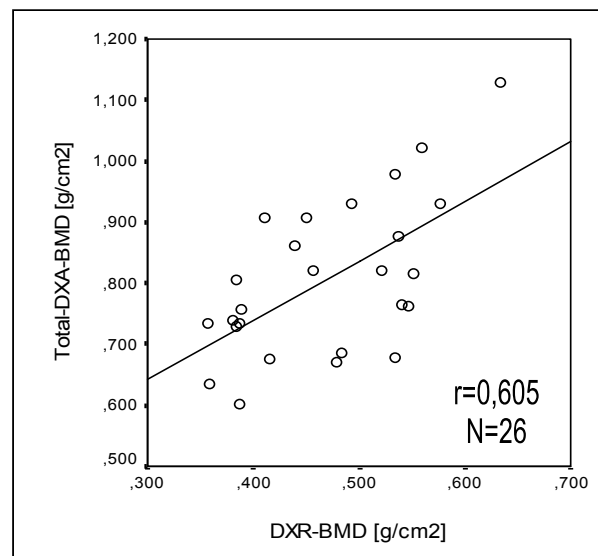


Abb. 5.1.2.f: Korrelation der DXR-BMD mit der Total-DXA-BMD

Tab. 5.1.2.c: Korrelationen der Digitalen Radiogrammetrie mit anderen Knochendichteparametern (**: $p < 0,01$; *: $p < 0,05$)

	DXR-MCI		DXR-MCI-Z-Score		DXR-BMD		DXR-BMD-Z-Score	
	r	N	r	N	r	N	r	N
Kalkaneus-BUA	0,176	33	0,067	33	0,207	33	0,200	33
Kalkaneus-BUA-Z-Score	-0,115	33	-0,044	33	-0,091	33	0,093	33
BUA-Höhen-Score	-0,002	33	-0,018	33	-0,013	33	0,063	33
Kalkaneus-SOS	-0,066	33	0,090	33	-0,169	33	0,032	33
Kalkaneus-SOS-Z-Score	-0,146	33	0,028	33	-0,193	33	-0,028	33
SOS-Höhen-Score	-0,046	33	0,055	33	-0,075	33	0,015	33
Tibia-SOS	-0,074	24	-0,256	24	-0,077	24	-0,253	24
Tibia-SOS-Z-Score	-0,446*	24	-0,422*	24	-0,437*	24	-0,380	24
Radius-SOS	0,241	25	0,233	25	0,255	25	0,141	25
Radius-SOS-Z-Score	-0,173	25	0,019	25	-0,120	25	0,007	25
DXR-MCI	-		0,772**	33	0,892**	33	0,567**	33
DXR-MCI-Z-Score	0,772**	33	-		0,565**	33	0,764**	33
DXR-BMD	0,892**	33	0,565**	33	-		0,571**	33
DXR-BMD-Z-Score	0,567**	33	0,764**	33	0,571**	33	-	33
L1-L4-DXA-BMD	0,778**	26	0,618**	26	0,777**	26	0,552**	26
L1-L4-DXA-Z-Score	0,472*	26	0,585**	26	0,405*	26	0,680**	26
Femurhals-DXA-BMD	0,468*	26	0,457*	26	0,524**	26	0,438*	26
Total-DXA-BMD	0,514**	26	0,497**	26	0,605**	26	0,501**	26
Ward-DXA-BMD	0,273	26	0,307	26	0,304	26	0,277	26
Gesamt-pQCT-BMD	0,245	27	0,367	27	0,202	27	0,283	27
Gesamt-pQCT-Z-Score	-0,066	27	0,241	27	-0,141	27	0,225	27
Trabekulär-pQCT-BMD	-0,123	27	-0,242	27	-0,075	27	-0,215	27
Trabekulär-pQCT-Z-Score	0,154	27	0,053	27	0,191	27	0,139	27
Kortikal-pQCT-BMD	0,270	27	0,432*	27	0,117	27	0,293	27

DXA-Verfahren

Der L1-L4-DXA-Z-Score war bei beiden Geschlechtern im Vergleich zu Gesunden signifikant vermindert (vgl. Tab. 9.2.1 und 9.2.2 des Anhangs).

Die Parameter der DXA:

- L1-L4-DXA-BMD: Range: 0,479 - 0,982 g/cm² Median: 0,715 g/cm²
- L1-L4-DXA-Z-Score: Range: -4,42 - +1,19 SD Median: -2,22 SD
- Femurhals-DXA-BMD: Range: 0,602 - 1,128 g/cm² Median: 0,699 g/cm²
- Total-DXA-BMD: Range: 0,602 - 1,130 g/cm² Median: 0,770 g/cm²
- Ward-DXA-BMD: Range: 0,521 - 1,015 g/cm² Median: 0,669 g/cm²

stehen alle sowohl untereinander als auch mit dem gerätespezifischen L1-L4-DXA-Z-Score in Beziehung.

Weiterhin bestehen signifikante Zusammenhänge mit dem Verfahren der Digitalen Radiogrammetrie und dem pQCT (vgl. Tabelle 5.1.2.d und Abbildungen 5.1.2.g, 5.1.2.h, 5.1.2.i, 5.1.2.j).

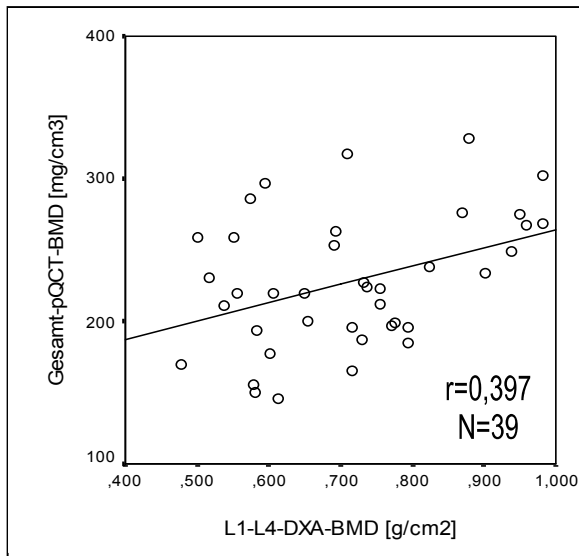


Abb. 5.1.2.g: Korrelation der L1-L4-DXA-BMD mit der Gesamt-pQCT-BMD

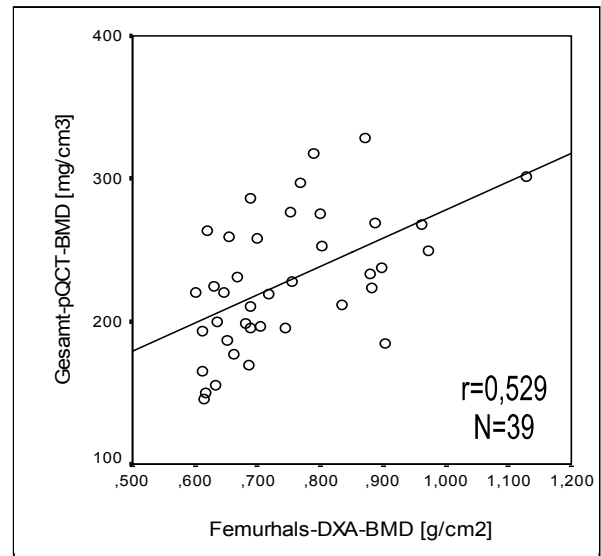


Abb. 5.1.2.h: Korrelation der Femurhals-DXA-BMD mit der Gesamt-pQCT-BMD

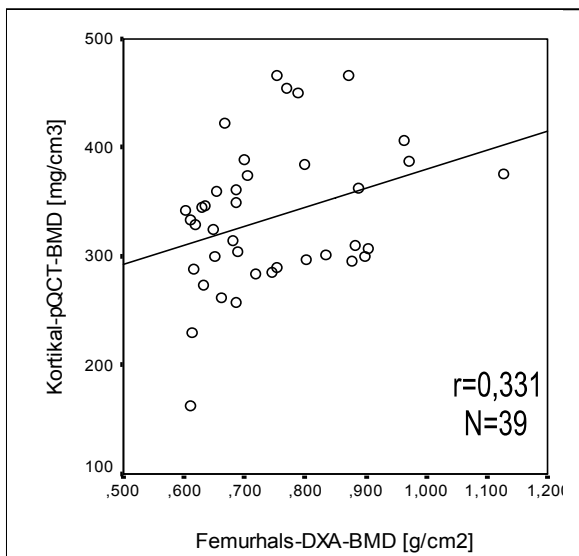


Abb. 5.1.2.i: Korrelation der Femurhals-DXA-BMD mit der Kortikal-pQCT-BMD

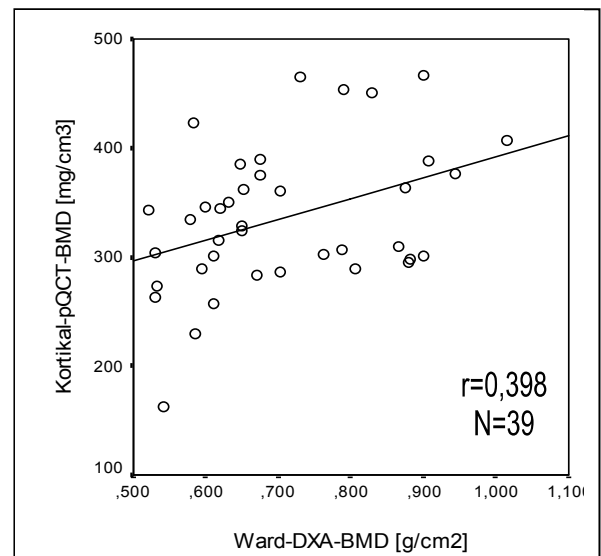


Abb. 5.1.2.j: Korrelation der Ward-DXA-BMD mit der Kortikal-pQCT-BMD

Tab. 5.1.2.d: Korrelationen der DXA mit anderen Knochendichteparametern (**: $p < 0,01$; *: $p < 0,05$)

	L1-L4-DXA-BMD		L1-L4-DXA-Z-Score		Femurhals-DXA-BMD		Total-DXA-BMD		Ward-DXA-BMD	
	r	N	r	N	r	N	r	N	r	N
Kalkaneus-BUA	0,258	37	0,333*	37	0,151	37	0,137	37	0,128	37
Kalkaneus-BUA-Z-Score	0,041	37	0,244	37	0,084	37	0,049	37	0,061	37
BUA-Höhen-Score	0,057	37	0,184	37	0,029	37	0,001	37	0,027	37
Kalkaneus-SOS	0,027	37	0,185	37	0,049	37	0,020	37	0,119	37
Kalkaneus-SOS-Z-Score	-0,073	37	0,101	37	0,032	37	-0,003	37	0,110	37
SOS-Höhen-Score	-0,001	37	0,116	37	0,075	37	0,045	37	0,133	37
Tibia-SOS	-0,077	27	-0,046	27	0,041	27	-0,121	27	-0,034	27
Tibia-SOS-Z-Score	-0,335	27	-0,143	27	-0,088	27	-0,261	27	-0,143	27
Radius-SOS	0,218	29	0,052	29	0,266	29	0,187	29	0,183	29
Radius-SOS-Z-Score	-0,043	29	-0,036	29	0,185	29	0,080	29	0,084	29
DXR-MCI	0,778**	26	0,472*	26	0,468*	26	0,514**	26	0,273	26
DXR-MCI-Z-Score	0,618**	26	0,585**	26	0,457*	26	0,497**	26	0,307	26
DXR-BMD	0,777**	26	0,405*	26	0,524**	26	0,605**	26	0,304	26
DXR-BMD-Z-Score	0,552**	26	0,680**	26	0,438*	26	0,501**	26	0,277	26
L1-L4-DXA-BMD	-		0,726**	39	0,753**	39	0,787**	39	0,656**	39
L1-L4-DXA-Z-Score	0,726**	39	-		0,589**	39	0,548**	39	0,533**	39
Femurhals-DXA-BMD	0,753**	39	0,589**	39	-		0,955**	39	0,895**	39
Total-DXA-BMD	0,787**	39	0,548**	39	0,955**	39	-		0,874**	39
Ward-DXA-BMD	0,656**	39	0,533**	39	0,895**	39	0,874**	39	-	
Gesamt-pQCT-BMD	0,397*	39	0,416**	39	0,529**	39	0,560**	39	0,630**	39
Gesamt-pQCT-Z-Score	0,247	39	0,417**	39	0,432**	39	0,438**	39	0,588**	39
Trabekulär-pQCT-BMD	0,022	39	0,041	39	0,261	39	0,292	39	0,344*	39
Trabekulär-pQCT-Z-Score	0,371*	39	0,305	39	0,385*	39	0,490**	39	0,519**	39
Kortikal-pQCT-BMD	0,245	39	0,320*	39	0,331*	39	0,291	39	0,398*	39

pQCT-Verfahren

Die Z-Scores der Gesamt- und Trabekulär-BMD waren verglichen mit Gesunden signifikant vermindert (vgl. Tab. 9.2.1 und 9.2.2 des Anhangs).

Die Parameter des pQCT:

- Gesamt-pQCT-BMD: Range: 145,4 - 328,0 mg/cm³ Median: 223,8 mg/cm³
- Gesamt-pQCT-Z-Score: Range: -3,00 - +1,70 SD Median: -1,10 SD
- Trabekulär-pQCT-BMD: Range: 97,0 - 218,8 mg/cm³ Median: 137,9 mg/cm³
- Trabekulär-pQCT-Z-Score: Range: -1,80 - +0,90 SD Median: -0,70 SD
- Kortikal-pQCT-BMD: Range: 163,2 - 466,3 mg/cm³ Median: 331,4 mg/cm³

korrelieren sowohl untereinander, als auch mit Dichten und Z-Scores der DXA (vgl. Tabelle 5.1.2.e). Zudem konnte ein signifikanter Zusammenhang der Gesamt- und Kortikal-pQCT-BMD mit der Kalkaneus-SOS (vgl. Abbildungen 5.1.2.k und 5.1.2.l) sowie zwischen Gesamt-pQCT-BMD und SOS-Höhen-Score beobachtet werden. Trabekulär- und Kortikal-pQCT-BMD korrelierten nicht miteinander.

Die Zusammenhänge zwischen Gesamt- bzw. Kortikal-pQCT-BMD mit der Kalkaneus-SOS und mit Parametern der DXA sind bereits in oben genannten Abschnitten erwähnt worden.

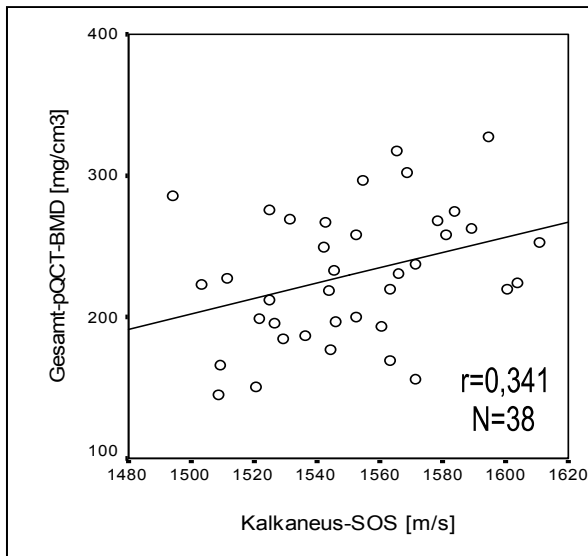


Abb. 5.1.2.k: Korrelation der Gesamt-pQCT-BMD mit der Kalkaneus-SOS

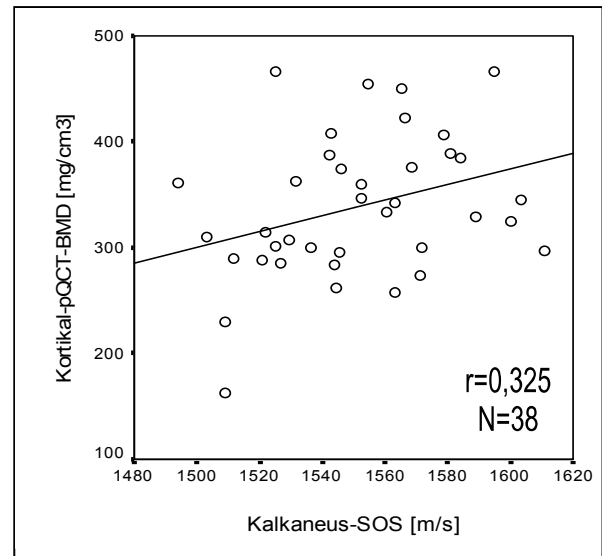


Abb. 5.1.2.l: Korrelation der Kortikal-pQCT-BMD mit der Kalkaneus-SOS

Tab. 5.1.2.e: Korrelationen des pQCT mit anderen Knochendichteparametern (**: $p < 0,01$; *: $p < 0,05$)

	Gesamt-pQCT-BMD		Gesamt-pQCT-Z-Score		Trabekulär-pQCT-BMD		Trabekulär-pQCT-Z-Score		Kortikal-pQCT-BMD	
	r	N	r	N	r	N	r	N	r	N
Kalkaneus-BUA	0,151	38	0,049	38	0,098	38	0,144	38	0,218	38
Kalkaneus-BUA-Z-Score	0,086	38	0,158	38	0,168	38	0,161	38	0,120	38
BUA-Höhen-Score	0,132	38	0,066	38	0,091	38	0,050	38	0,243	38
Kalkaneus-SOS	0,341*	38	0,359*	38	0,219	38	0,116	38	0,325*	38
Kalkaneus-SOS-Z-Score	0,296	38	0,395*	38	0,248	38	0,141	38	0,244	38
SOS-Höhen-Score	0,333*	38	0,345*	38	0,261	38	0,136	38	0,282	38
Tibia-SOS	-0,117	28	-0,214	28	0,006	28	-0,285	28	0,125	28
Tibia-SOS-Z-Score	-0,175	28	-0,058	28	0,075	28	-0,308	28	0,018	28
Radius-SOS	0,111	30	-0,087	30	0,049	30	-0,135	30	0,208	30
Radius-SOS-Z-Score	-0,031	30	0,014	30	0,086	30	-0,211	30	0,040	30
DXR-MCI	0,245	27	-0,066	27	-0,123	27	0,154	27	0,270	27
DXR-MCI-Z-Score	0,367	27	0,241	27	-0,242	27	0,053	27	0,432*	27
DXR-BMD	0,202	27	-0,141	27	-0,075	27	0,191	27	0,117	27
DXR-BMD-Z-Score	0,283	27	0,225	27	-0,215	27	0,139	27	0,293	27
L1-L4-DXA-BMD	0,397*	39	0,247	39	0,022	39	0,371*	39	0,245	39
L1-L4-DXA-Z-Score	0,416**	39	0,417**	39	0,041	39	0,417**	39	0,320*	39
Femurhals-DXA-BMD	0,529**	39	0,432**	39	0,261	39	0,385*	39	0,331*	39
Total-DXA-BMD	0,560**	39	0,438**	39	0,292	39	0,490**	39	0,291	39
Ward-DXA-BMD	0,630**	39	0,588**	39	0,344*	39	0,519**	39	0,398*	39
Gesamt-pQCT-BMD	-		0,814**	40	0,413**	40	0,285	40	0,799*	40
Gesamt-pQCT-Z-Score	0,814**	40	-		0,438**	40	0,331*	40	0,633*	40
Trabekulär-pQCT-BMD	0,413**	40	0,438**	40	-		0,609**	40	0,028	40
Trabekulär-pQCT-Z-Score	0,285	40	0,331*	40	0,609**	40	-		-0,169	40
Kortikal-pQCT-BMD	0,799**	40	0,633**	40	0,028	40	-0,169	40	-	

5.1.3 Vergleich anhand der Z-Scores

Im Folgenden soll von 20, allen fünf Messmethoden unterzogenen, Patienten die deskriptive Statistik (Mittelwerte, Maxima, Minima, Standardabweichung) ihrer Z-Scores für jedes Gerät veranschaulicht werden.

Signifikante Mittelwertunterschiede der Z-Scores konnten im Gegensatz zum gesamten Patientenkollektiv bei diesen 20 Patienten nicht nachgewiesen werden. Die Mittel der einzelnen Z-Scores sind nach den Diagnosen der Patienten in Tabelle 5.1.3.a und 5.1.3.b dargestellt und liegen bei den 12 Colitis-ulcerosa-Patienten zwischen +0,62 SD (Tibia-SOS-Z-Score) und -1,46 SD (L1-L4-DXA-Z-Score). Der kleinste Mittelwert von -2,72 SD (L1-L4-DXA-Z-Score) trat bei den 8 Morbus-Crohn-Patienten auf; der Wert von +0,73 SD (Radius-SOS-Z-Score) erwies sich bei diesen Patienten als das größte Mittel.

Tab. 5.1.3.a: Minima, Maxima u. Mittelwerte der Z-Scores bei Colitis-ulcerosa-Patienten

Diagnose		Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
Colitis ulcerosa N= 12	Z-Score Kalkaneus-BUA	-1,43	2,11	0,02	1,17
	Z-Score Kalkaneus-SOS	-1,75	0,89	-0,54	0,93
	Z-Score Tibia-SOS	-3,93	2,99	0,62	1,78
	Z-Score Radius-SOS	-1,86	2,14	0,12	1,37
	Z-Score DXR-BMD	-2,33	2,15	-0,46	1,09
	Z-Score DXR-MCI	-1,74	1,86	-0,07	1,07
	Z-Score L1-L4-DXA-BMD	-4,17	1,19	-1,46	1,39
	Z-Score Gesamt-pQCT-BMD	-2,10	1,70	-0,65	1,23
	Z-Score Trabekul.-pQCT-BMD	-1,00	0,90	-0,48	0,51

Tab. 5.1.3.b: Minima, Maxima u. Mittelwerte der Z-Scores bei Morbus-Crohn-Patienten

Diagnose		Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
Morbus Crohn N= 8	Z-Score Kalkaneus-BUA	-1,82	1,02	-0,14	0,89
	Z-Score Kalkaneus-SOS	-2,81	2,22	-0,06	1,52
	Z-Score Tibia-SOS	-2,41	2,79	0,52	1,96
	Z-Score Radius-SOS	-0,60	2,96	0,73	1,19
	Z-Score DXR-BMD	-3,33	1,10	-1,52	1,41
	Z-Score DXR-MCI	-2,55	0,72	-0,82	1,14
	Z-Score L1-L4-DXA-BMD	-4,42	-1,20	-2,72	1,27
	Z-Score Gesamt-pQCT-BMD	-2,50	1,10	-0,70	1,22
	Z-Score Trabekul.-pQCT-BMD	-1,80	0,30	-0,65	0,67

5.1.4 Vergleich der Verfahren auf Erkennung der Osteoporoseschwere

Nachfolgend soll untersucht werden, inwiefern die vier Alternativmethoden im Vergleich zum Goldstandardverfahren der DXA in der Lage sind, die von der WHO

definierten Osteoporoseschweregrade anhand der 20 ausgewählten Patienten zu erkennen.

Die Häufigkeiten der unterschiedlichen Schweregrade (normal, Osteopenie, Osteoporose) in Abhängigkeit der Diagnose und ihrer Z-Scores sind in Tabelle 5.1.4.a dargestellt.

a) Ein Großteil der Patienten wies sowohl anhand der Ultraschall-Z-Scores, als auch bei denen der Digitalen Radiogrammetrie eine im Normalbereich liegende Knochendichteabweichung (bis -1,0 SD) auf, wohingegen DXA und pQCT bei deutlich mehr Patienten einen kritischen osteopenischen und sogar osteoporotischen Z-Score feststellten.

b) Nicht nur die DXA, sondern auch die Ultraschallverfahren, die Digitale Radiogrammetrie und das pQCT sind in der Lage, Knochendichteabweichungen im osteopenischen und osteoporotischen Z-Score-Bereich aufzuzeigen.

c) Die untersuchten MC-Patienten leiden häufiger an Osteoporose als die CU-Patienten (ersichtlich vor allem durch den DXR-MCI-, den DXR-BMD- und den L1-L4-DXA-Z-Score), während bei CU-Patienten osteopenische Knochendichteabweichungen überwiegen (siehe Kalkaneus-SOS-Z-Score oder Trabekulär-pQCT-Z-Score).

Tab. 5.1.4.a: Häufigkeitsverteilung der Osteoporosestadien in Abhängigkeit der Diagnose

	Colitis ulcerosa (CU) N= 12			Morbus Crohn (MC) N= 8		
	normal	Osteopenie	Osteoporose	normal	Osteopenie	Osteoporose
Z-Score Kalkaneus-BUA	9	3	0	7	1	0
Z-Score Kalkaneus-SOS	8	4	0	6	1	1
Z-Score Tibia-SOS	11	0	1	5	2	0
Z-Score Radius-SOS	9	3	0	8	0	0
Z-Score DXR-BMD	9	3	0	2	4	2
Z-Score DXR-MCI	9	3	0	6	1	1
Z-Score L1-L4-DXA-BMD	4	6	2	0	4	4
Z-Score Gesamt-pQCT-BMD	6	6	0	4	3	1
Z-Score Trabekul.-pQCT-BMD	10	2	0	6	2	0

5.1.5 Vergleich von Sensitivität, Spezifität und Vorhersagewerten der Alternativmethoden mit dem Goldstandardverfahren DXA

Die Ultraschallverfahren, die Digitale Radiogrammetrie und das pQCT wurden hinsichtlich ihrer Spezifität, Sensitivität, positiven und negativen Vorhersagewerte mit

dem Goldstandardverfahren der DXA in Beziehung gesetzt. Der L1-L4-DXA-Z-Score galt hierbei als Referenzwert. Ein Z-Score von -1 SD (beginnende Osteopenie) wurde als Cut-off-Wert festgelegt.

Insgesamt konnte bei der Untersuchung der Alternativmethoden beobachtet werden, dass die Spezifität häufig deutlich höher lag als die Sensitivität. Die beobachteten Sensitivitäten, Spezifitäten und Vorhersagewerte sind in Tabelle 5.1.5.a, die Häufigkeiten der Patienten in den Kreuztabellen 9.1.1.a bis 9.1.1.h des Anhangs dargestellt.

Tab. 5.1.5.a: Sensitivität, Spezifität und Vorhersagewerte der Alternativmethoden, N=20

	Parameter	Sensitivität [%]	Spezifität [%]	Positiver Vorhersagewert [%]	Negativer Vorhersagewert [%]
Kalkaneus-Ultraschall	Kalkaneus-BUA-Z-Score	25	100	100	25
	Kalkaneus-SOS-Z-Score	37,5	100	100	28,6
Tibia-Radius-Ultraschall	Tibia-SOS-Z-Score	13,3	75	78,9	18,8
	Radius-SOS-Z-Score	18,8	100	100	23,5
Digitale Radiogrammetrie	DXR-MCI-Z-Score	31,3	100	100	26,7
	DXR-BMD-Z-Score	56,3	100	100	36,4
pQCT	Gesamt-pQCT-Z-Score	50	50	80	20
	Trabekulär-pQCT-Z-Score	25	100	100	25

Die Ultraschallverfahren und das pQCT verhielten sich hinsichtlich Sensitivität und Spezifität ähnlich (hohe Spezifität, geringe Sensitivität). Der DXR-BMD-Z-Score wies die höchste Sensitivität und den höchsten negativen Vorhersagewert auf. Er zeigte zudem ein gutes Verhältnis zwischen Sensitivität und Spezifität. Mit Ausnahme des Tibia-SOS- und Gesamt-pQCT-Z-Scores gaben alle anderen Parameter einen positiven Vorhersagewert von 100% an. Neben der Digitalen Radiogrammetrie wurde der höchste negative Vorhersagewert anhand des Kalkaneus-Ultraschallverfahrens deutlich.

5.2 Patientenspezifische Einflüsse auf Knochendichteparameter

5.2.1 Einfluss des Geschlechts

Im Folgenden soll der Einfluss des Geschlechts auf die Knochendichteparameter dargestellt werden. Dabei werden Morbus Crohn- und Colitis-ulcerosa-Patienten getrennt betrachtet. Minima, Maxima, Mittelwerte, Mediane und Standardabweichungen sind für beide Erkrankungstypen und Geschlechter in Tabelle 9.3.1 und 9.3.2 des Anhangs dargestellt.

Anhand der DXA ergaben sich signifikant ($p < 0,05$) höhere Knochendichten der Wirbelkörper L1 bis L4 bei weiblichen Colitis-ulcerosa-Patienten ($L1-L4-DXA-BMD = 0,816 \text{ g/cm}^2$) im Vergleich zum männlichen Mittel ($L1-L4-DXA-BMD = 0,638 \text{ g/cm}^2$). Weibliche Morbus-Crohn-Patienten wiesen einen signifikant höheren DXR-MCI-Wert der Digitalen Radiogrammetrie (Mittelwert: $w = 0,467$; $m = 0,345$) und eine ebenfalls höhere Lendenwirbelknochendichte ($L1-L4-DXA-BMD = 0,786 \text{ g/cm}^2$) im Vergleich zu männlichen Patienten ($L1-L4-DXA-BMD = 0,645 \text{ g/cm}^2$) auf (vgl. Abb. 5.2.1.a und 5.2.1.b). Weitere, nicht-signifikant erhöhte Parameter bei weiblichen Colitis-ulcerosa-Patienten zeigten die Kalkaneus-BUA, die Radius-SOS, der DXR-MCI und die DXR-BMD sowie die Total-DXA-BMD der DXA. Bei weiblichen Morbus-Crohn-Patienten ließen sich nicht-signifikant höhere Werte für Tibia-SOS, DXR-BMD, Femurhals-DXA-BMD, Total-DXA-BMD, Ward-DXA-BMD und der Gesamt- sowie Kortikal-pQCT-BMD beobachten. Im Gegensatz dazu konnten anhand des pQCT zwar höhere, aber nicht-signifikante Knochendichtewerte (Gesamt-pQCT-BMD, Trabekulär-pQCT-BMD, Kortikal-pQCT-BMD) bei männlichen Colitis-ulcerosa-Patienten festgestellt werden (vgl. dazu Tabelle 9.3.1 und 9.3.2 des Anhangs).

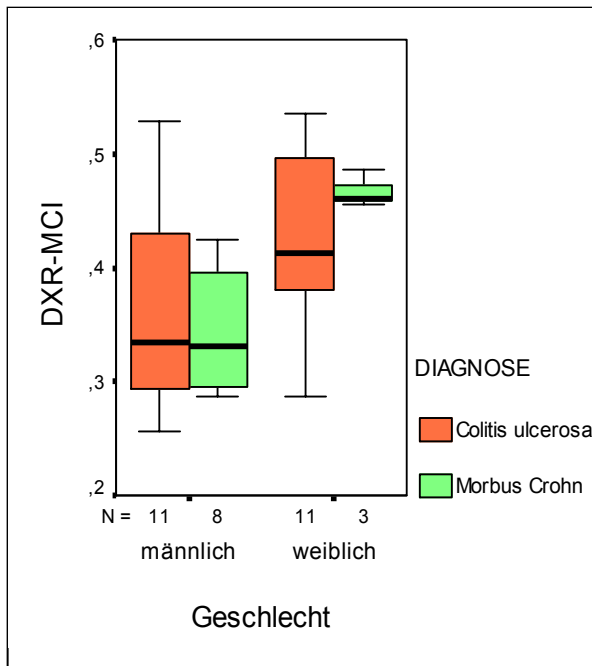


Abb. 5.2.1.a: DXR-MCI in Abhängigkeit von Geschlecht und Diagnose

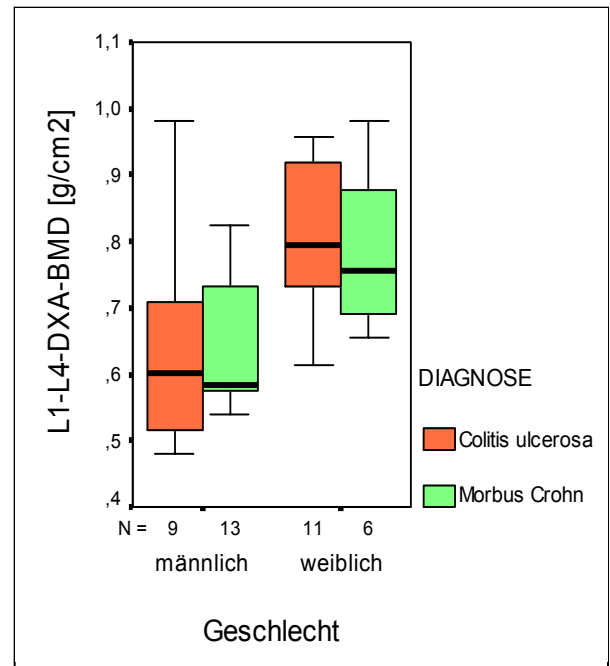


Abb. 5.2.1.b: Knochendichte L1-L4 der DXA in Abhängigkeit von Geschlecht und Diagnose

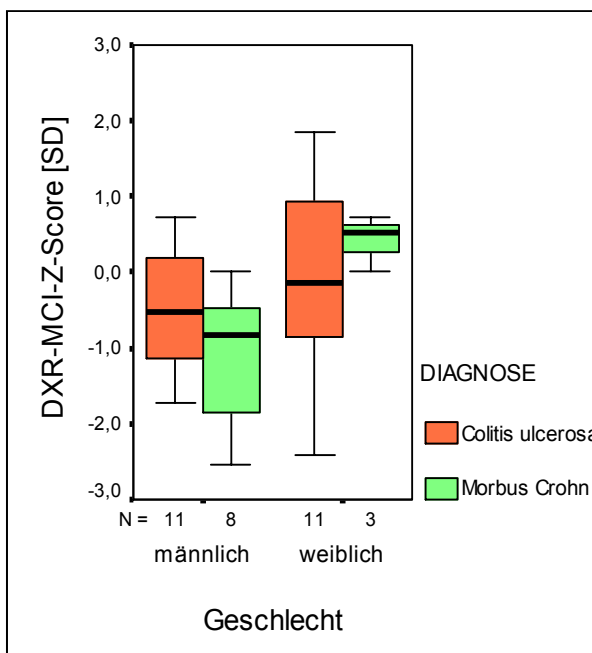


Abb. 5.2.1.c: DXR-MCI-Z-Score im Vergleich von Geschlecht und Diagnose

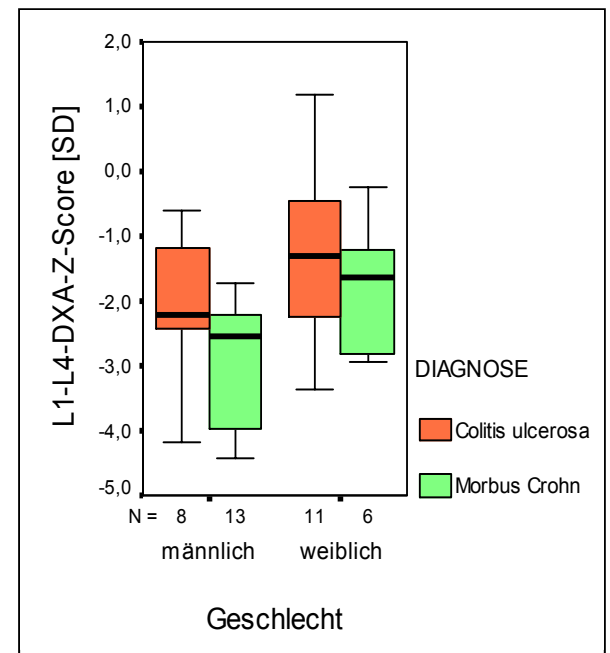


Abb. 5.2.1.d: L1-L4-DXA-Z-Score im Vergleich von Geschlecht und Diagnose

Die errechneten Z-Scores des DXR-MCI und L1-L4-DXA-BMD weiblicher Morbus-Crohn-Patienten wiesen signifikant größere Werte (DXR-MCI-Z-Score= 0,41 SD; L1-L4-Z-DXA-Score= -1,75 SD) gegenüber männlichen Patienten (DXR-MCI-Z-Score= -1,10 SD; L1-L4-DXA-Z-Score= -2,90 SD), wie in Abbildungen 5.2.1.c und 5.2.1.d dargestellt, auf. Ansonsten bestanden keine weiteren signifikanten Geschlechtsunterschiede der Z-Scores.

5.2.2 Vergleich des Lebens- und Knochenalters von CED-Patienten

In diesem Abschnitt soll eine Gegenüberstellung des Lebens- mit dem Knochenalter erfolgen. Da ein den Knochenstoffwechsel beeinflussender Charakter von Kortikosteroiden bekannt ist, soll eine auf das jeweilige Medikament zurückzuführende Retardierung des Knochenalters überprüft werden. Da für 34 der 48 Patienten eine Röntgenaufnahme der linken Hand vorlag, konnte bei diesen das Knochenalter nach der Methode von Greulich und Pyle (*Greulich u. Pyle 1959*) bestimmt werden, um eine eventuelle Retardierung festzustellen.

Im Gegensatz zum mittleren Lebensalter von 14,33 Jahren der 34 Patienten lag das mittlere Knochenalter bei 13,52 Jahre. 12 der 34 Patienten (35,3%) wiesen ein normales Knochenalter auf. Eine Knochenalterretardierung von 1 bis 4 Jahren konnte bei 16 Patienten (47,1%) beobachtet werden. Eine Akzeleration des Knochenalters bestand bei 6 Patienten (17,6%). In Tabelle 5.2.2.a wird ein Überblick über die Abweichungen des Knochenalters und deren Patientenhäufigkeiten gegeben.

Tab. 5.2.2.a: Häufigkeit des normalen bzw. abweichenden Knochenalters bei 34 Patienten

Knochenalter- abweichung	Patientenanzahl		
	Normal	Retardierung	Akzeleration
1 Jahre	-	4	3
1,5 Jahre	-	1	2
2 Jahre	-	6	1
2,5 Jahre	-	1	-
3 Jahre	-	2	-
4 Jahre	-	2	-
Insgesamt	12	16	6

Ein signifikant vermindertes Knochenalter wurde sowohl bei den männlichen Colitis-ulcerosa- (Lebensalter=13,20 J., Knochenalter= 12,29 J.), als auch bei männlichen Morbus-Crohn-Patienten (Lebensalter=15,54 J., Knochenalter=13,80 J.) beobachtet (vgl. Abbildung 5.2.2.a).

Lebens- und Knochenalter weiblicher Patienten wichen dagegen nur geringfügig voneinander ab (vgl. Abbildung 5.2.2.b).

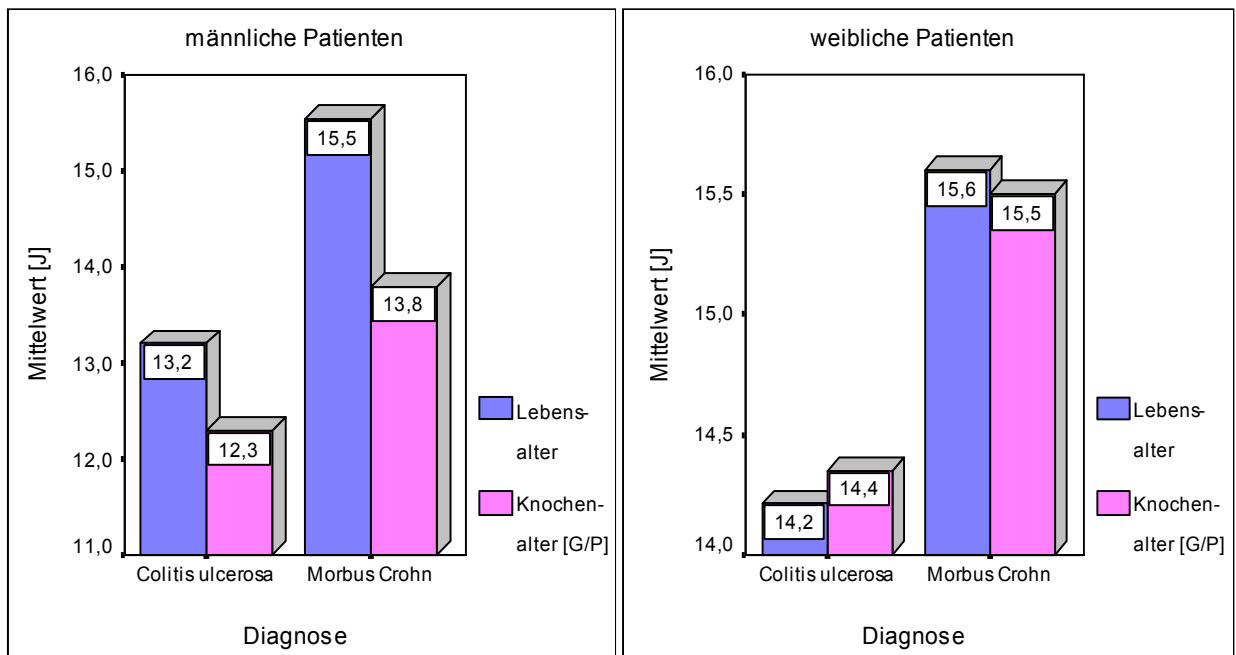


Abb. 5.2.2.a: Lebens- u. Knochenalter in Abhängigkeit der Diagnose bei männlichen Patienten

Abb. 5.2.2.b: Lebens- u. Knochenalter in Abhängigkeit der Diagnose bei weiblichen Patienten

5.3 Erkrankungsspezifische Einflüsse auf Knochendichteparameter

5.3.1 Einfluss des Erkrankungstyps (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa)

In diesem Abschnitt sollen sowohl die Anzahl der reduzierten Knochendichteparameter aller untersuchten CU- und MC-Patienten, als auch, unter Differenzierung beider Geschlechter, Mittelwertunterschiede der CU- gegenüber der MC-Gruppe aufgezeigt werden.

Bei 6 bzw. 13 CU-Patienten und 3 bzw. 8 MC-Patienten konnten anhand des Kalkaneus-BUA- bzw. Kalkaneus-SOS-Z-Scores reduzierte Parameter (Osteopenie: Z-Score $< 1,0$ bis $< 2,5$ SD; Osteoporose: Z-Score $\leq 2,5$ SD) festgestellt werden. 2 CU- und 4 MC-Patienten wiesen anhand des Tibia-SOS- sowie 6 CU- und 2 MC-Patienten anhand des Radius-SOS-Z-Scores verminderte Parameter auf. Mit dem DXR-Verfahren wurde bei 8 CU- und MC-Patienten sowie mit der Wirbelsäulen-DXA bei 14 CU- bzw. 18 MC-Patienten eine Knochendichtereduzierung beobachtet. Sowohl 11 CU- als auch 11 MC-Patienten zeigten anhand des Gesamt-pQCT-BMD-Z-Scores bzw. 6 CU- und MC-Patienten anhand des Trabekulär-pQCT-BMD-Z-Scores eine verminderte Knochendichte (vgl. Tabelle 5.3.1.a).

Tab. 5.3.1.a: Häufigkeitsverteilung der Osteoporosestadien in Abhängigkeit der Diagnose

	Colitis ulcerosa (CU) N gesamt= 28				Morbus Crohn (MC) N gesamt=20			
	N	normal	Osteo- penie	Osteo- porose	N	normal	Osteo- penie	Osteo- porose
Z-Score Kalkaneus-BUA	27	21	6	0	19	16	3	0
Z-Score Kalkaneus-SOS	27	14	13	0	19	11	7	1
Z-Score Tibia-SOS	20	18	1	1	11	7	4	0
Z-Score Radius-SOS	20	14	6	0	13	11	2	0
Z-Score DXR-BMD	22	14	8	0	11	3	6	2
Z-Score DXR-MCI	22	15	7	0	11	8	2	1
Z-Score L1-L4-DXA-BMD	20	6	11	3	19	1	9	9
Z-Score Gesamt-pQCT-BMD	21	10	8	3	19	8	9	2
Z-Score Trabekul.-pQCT-BMD	21	15	6	0	19	13	6	0

Bei männlichen MC-Patienten ergaben sich signifikante Mittelwertdivergenzen ($p < 0,05$) hinsichtlich eines niedrigeren DXR-BMD-Z-Scores (Mittelwert MC= -1,77 SD; CU= -0,82 SD) sowie anhand eines niedrigeren L1-L4-DXA-Z-Score (Mittelwerte MC= -2,90 SD, CU= -1,98 SD), wie in Abbildung 5.3.1.a und 5.3.1.b veranschaulicht (vgl. auch Tabelle 9.3.1 und 9.3.2 des Anhangs).

Bei allen anderen Knochendichteparametern und Z-Scores konnten keine signifikanten Abweichungen zwischen CU- und MC-Patienten nachgewiesen werden; charakteristisch waren jedoch bei männlichen CU-Patienten überwiegend höhere Parameter bei Tibia-SOS, DXR-MCI, DXR-BMD, Femurhals-, Total-DXA-BMD, Gesamt-pQCT-BMD, Kortikal-pQCT-BMD sowie ein höherer Tibia-SOS-Z-Score bzw. DXR-MCI-Z-Score im Gegensatz zu den männlichen MC-Patienten.

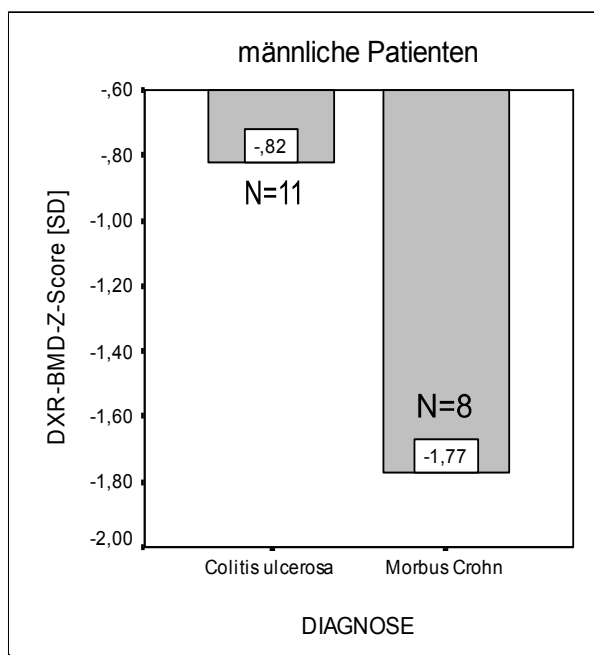


Abb. 5.3.1.a: DXR-BMD-Z-Score bei CU- und MC-Patienten (n=19)

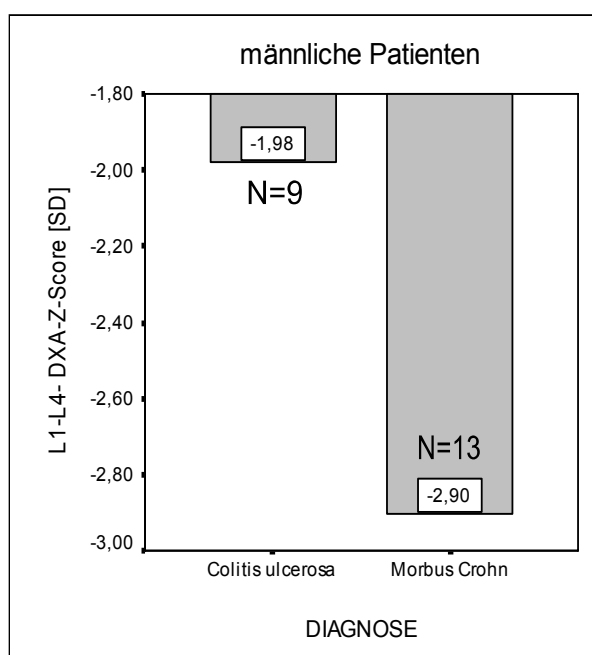


Abb. 5.3.1.b: L1-L4-DXA-Z-Score bei CU- und MC-Patienten (n=22)

Bei weiblichen CU-Patienten zeigten sich tendenziell höhere Messparameter und Z-Scores (Kalkaneus-BUA, Tibia- und Radius-SOS, Wirbelkörper- und Femurhalsknochendichte der DXA bzw. Kortikal-BMD des pQCT) als bei weiblichen MC-Patienten.

5.3.2 Einfluss der Erkrankungsdauer

Die Erkrankungsdauer wurde ebenfalls in drei Beobachtungsgruppen unterteilt (**Gruppe A:** Erkrankungsdauer unter 48 Monate, **Gruppe B:** 48 bis 95 Monate erkrankt, **Gruppe C:** mehr als 95 Monate erkrankt) und deren Einfluss auf die Knochendichteparameter und Z-Scores überprüft. Eine Unterteilung anhand von Geschlecht bzw. Diagnose wurde, bedingt durch das relativ kleine Patientenkollektiv, nicht vorgenommen.

Ein signifikanter Parameterunterschied, wie in den Abbildungen 5.3.2.a und 5.3.2.b ersichtlich, konnte zwischen der BUA des rechten Kalkaneus von Gruppe A (BUA= 68,2 dB/MHz) und Gruppe C (BUA= 54,1 dB/MHz) sowie anhand des Kortikal-pQCT-BMD von Gruppe A (Kortikal-BMD= 341,92 mg/cm³) im Vergleich zu Gruppe C (Kortikal-pQCT-BMD= 289, 35 mg/cm³) festgestellt werden. Diese Werte sind in Tabelle 5.3.2.a und 5.3.2.b neben denen der nicht signifikanten Mittelwerte dargestellt.

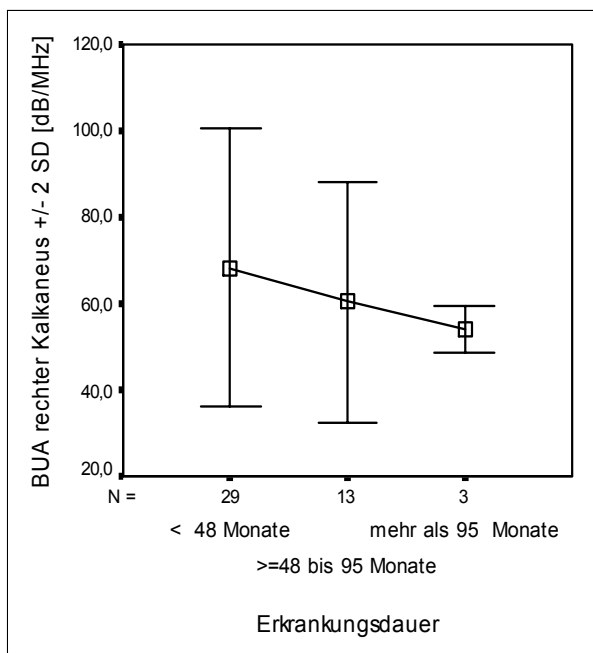


Abb. 5.3.2.a: BUA des rechten Kalkaneus in Abhängigkeit der Erkrankungsdauer

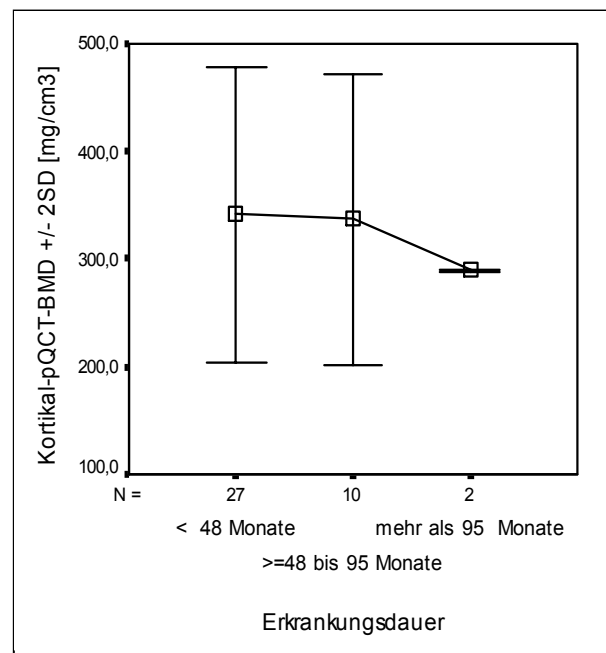


Abb. 5.3.2.b: Kortikal-pQCT-BMD in Abhängigkeit der Erkrankungsdauer

Vor allem innerhalb von Gruppe A und C wurde bei länger bestehender Erkrankungsdauer eine deutliche Tendenz zu abnehmenden Knochendichteparametern und noch stärker anhand abnehmender Z-Scores (mit einer Differenz größer 0,5 SD zwischen den Gruppen) ersichtlich.

Tab.5.3.2.a: Erkrankungsdauerabhängige Knochendichteparameter (*: signifikant, $p < 0,05$)

	Erkrankungsdauer								
	< 48 Monate			>= 48 - 95 Monate			mehr als 95 Monate		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
BUA rechter Kalkaneus	29	68,2*	16,11	13	60,4	13,97	3	54,1*	2,75
Kalkaneus-BUA	29	67,6	15,60	13	60,3	13,20	3	59,4	5,29
Kalkaneus-SOS	29	1552,3	24,80	13	1544,4	32,84	3	1529,7	24,20
Tibia-SOS	22	3800,3	141,54	9	3795,8	131,63	0		
Radius-SOS	21	3882,9	150,40	10	3845,6	125,92	1	3876,0	.
DXR-MCI	21	0,390	0,09	11	0,383	0,08	1	0,428	.
DXR-BMD	21	0,468	0,08	11	0,454	0,09	1	0,534	.
L1-L4-DXA-BMD	26	0,683	0,13	10	0,807	0,15	2	0,657	0,11
Femurhals-DXA-BMD	26	0,722	0,10	10	0,827	0,15	2	0,686	0,10
Total-DXA-BMD	26	0,776	0,12	10	0,894	0,13	2	0,758	0,10
Gesamt-pQCT-BMD	27	223,74	41,75	10	245,69	55,14	2	188,85	54,52
Trabekulär-pQCT-BMD	27	134,63	23,99	10	141,98	17,98	2	134,15	36,56
Kortikal-pQCT-BMD	27	341,92*	68,59	10	336,83	67,22	2	289,35*	0,64

Tab. 5.3.2.b: Erkrankungsdauerabhängige Z-Scores (*: signifikant, $p < 0,05$)

	Erkrankungsdauer								
	< 48 Monate			>= 48 - 95 Monate			mehr als 95 Monate		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Z-Score Kalkaneus-BUA	29	0,08	1,19	13	-0,56	0,88	3	-0,71	0,44
Z-Score Kalkaneus-SOS	29	-0,55	0,97	13	-1,00	1,39	3	-1,26	0,91
Z-Score SOS-Tibia	22	0,56	1,73	9	0,31	1,84	0		.
Z-Score SOS-Radius	21	0,22	1,54	10	-0,29	1,18	1	0,27	.
Z-Score DXR-BMD	21	-0,64	1,30	11	-1,29	0,90	1	-1,72	.
Z-Score DXR-MCI	21	-0,35	1,12	11	-0,60	1,14	1	-0,53	.
Z-Score L1-L4-DXA-BMD	26	-2,09	1,03	10	-1,64	1,65	2	-3,44	0,88
Z-Score Gesamt-pQCT-BMD	27	-0,96	1,07	10	-0,93	1,34	2	-1,85	1,06
Z-Score Trabekulär-pQCT-BMD	27	-0,81	0,53	10	-0,41	0,62	2	-0,40	1,13

5.3.3 Unterschiede von Knochendichteparametern einer kortikosteroid-erhaltenden und kortikosteroidfreien Gruppe

Für das betrachtete Patientenkollektiv wurde herausgearbeitet, welche Messmethoden signifikante ($p < 0,05$) Mittelwertsdifferenzen zwischen einer kortikosteroid-erhaltenden und einer kortikosteroidfreien Gruppe aufzeigten.

Innerhalb des Kollektivs wurden 36 Patienten mit einem Kortikosteroid behandelt, während 10 keine Kortikosteroide erhielten. Bei 2 Patienten konnte eine Kortiko-

steroidmedikation zum Untersuchungszeitpunkt nicht sicher geklärt werden; ihre Daten flossen daher nicht in die Betrachtung ein.

Wie in den Abbildungen 5.3.3.a, 5.3.3.b und 5.3.3.c dargestellt, zeigte sich in der kortikosteroidfreien Gruppe eine signifikant höhere L1-L4-DXA-BMD ($0,850 \text{ g/cm}^2$), Femurhals-DXA-BMD ($0,869 \text{ g/cm}^2$) bzw. Total-DXA-BMD ($0,914 \text{ g/cm}^2$). Im Gegensatz dazu ergaben sich bei der mit Kortikosteroiden behandelten Gruppe niedrigere Werte: L1-L4-DXA-BMD= $0,683 \text{ g/cm}^2$, Femurhals-DXA-BMD= $0,720 \text{ g/cm}^2$ und Total-DXA-BMD= $0,782 \text{ g/cm}^2$.

Bei den übrigen Knochendichteparametern konnten zwar keine signifikanten Differenzen festgestellt werden, jedoch weist die Kortikosteroid-Gruppe niedrigere Werte im Vergleich zur kortikosteroidfreien Gruppe auf. Ausnahmen bildeten dabei der Kalkaneus-BUA- und Kalkaneus-SOS-Z-Score, die Trabekulär-pQCT-BMD sowie der Gesamt- und Trabekulär-pQCT-Z-Score (vgl. dazu Tabelle 5.3.3.a und 5.3.3.b).

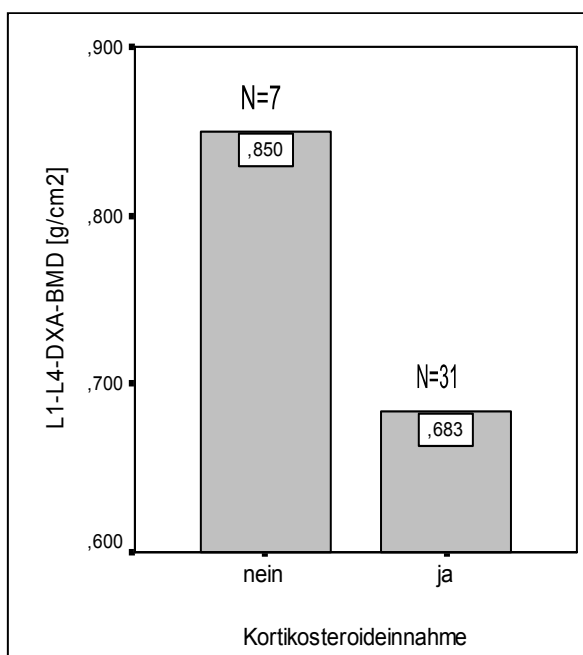


Abb. 5.3.3.a: L1-L4-DXA-BMD in Abhängigkeit der Kortikosteroideinnahme

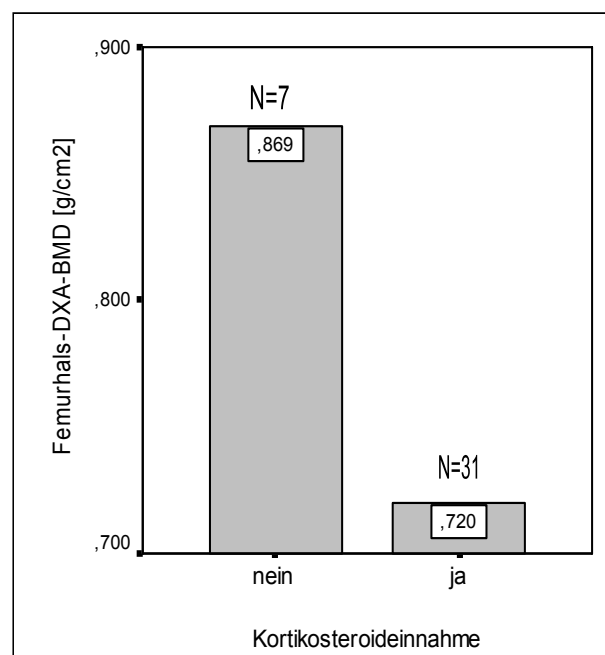


Abb. 5.3.3.b: Femurhals-DXA-BMD in Abhängigkeit der Kortikosteroideinnahme

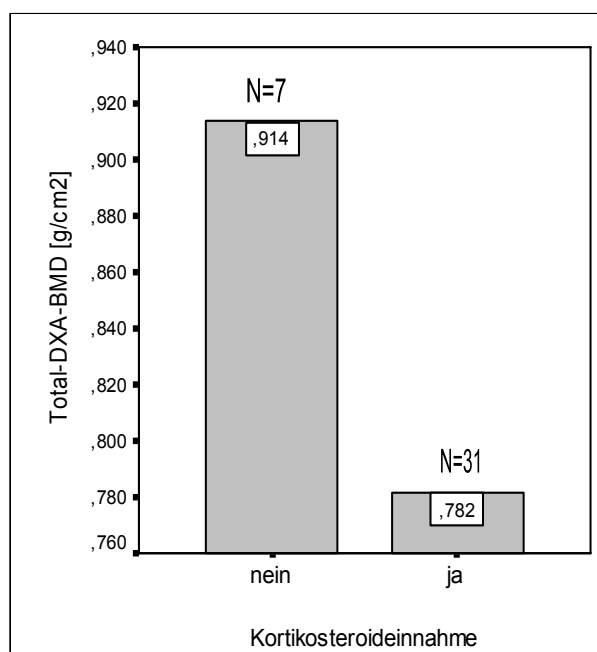


Abb. 5.3.3.c: Total-DXA-BMD in Abhängigkeit der Kortikosteroideinnahme

Tab. 5.3.3.a: Knochendichten in Abhängigkeit der Kortikosteroideinnahme
(*: signifikant, $p < 0,05$)

	Kortikosteroideinnahme					
	ja			nein		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Kalkaneus-BUA	35	64,55	15,49	9	66,24	13,02
Kalkaneus-SOS	35	1547,8	29,0	9	1551,1	23,1
Tibia-SOS	24	3775,0	141,6	7	3881,1	78,5
Radius-SOS	24	3856,6	134,3	7	3914,3	155,8
DXR-MCI	26	0,385	0,082	7	0,404	0,098
DXR-BMD	26	0,459	0,078	7	0,491	0,103
L1-L4-DXA-BMD	31	0,683*	0,129	7	0,850*	0,143
Femurhals-DXA-BMD	31	0,720*	0,096	7	0,869*	0,167
Total-DXA-BMD	31	0,782*	0,103	7	0,914*	0,170
Gesamt-DXA-BMD	32	224,75	42,58	7	240,53	64,14
Trabekulär-DXA-BMD	32	137,62	23,96	7	131,34	16,32
Kortikal-DXA-BMD	32	334,40	67,28	7	354,00	65,31

Tab. 5.3.3.b: Z-Scores in Abhängigkeit der Kortikosteroideinnahme

	Kortikosteroideinnahme					
	ja			nein		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Z-Score Kalkaneus-BUA	35	-0,14	1,20	9	-0,30	0,76
Z-Score Kalkaneus-SOS	35	-0,72	1,17	9	-0,79	0,95
Z-Score SOS-Tibia	24	0,28	1,84	7	1,20	1,16
Z-Score SOS-Radius	24	-0,03	1,42	7	0,32	1,46
Z-Score DXR-BMD	26	-0,91	1,12	7	-0,80	1,55
Z-Score DXR-MCI	26	-0,42	1,09	7	-0,50	1,23
Z-Score L1-L4-DXA-BMD	31	-2,17	1,22	7	-1,45	1,29
Z-Score Gesamt-pQCTBMD	32	-0,96	1,10	7	-1,03	1,35
Z-Score Trabekulär-pQCT-BMD	32	-0,68	0,64	7	-0,73	0,31

6 Diskussion

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen können eine verminderte Knochendichte verursachen (*Harpavat u. Keljo 2003, Klaus et al. 2002, Lettgen et al. 1996, Scheer et al. 2004*). Vor allem bei betroffenen Kindern sollte aufgrund der noch nicht vollständig entwickelten Knochenmasse (Peak Bone Mass) die Knochendichte regelmäßig überprüft werden.

Diesbezüglich stehen neben invasiven Methoden, wie z.B. der Knochenbiopsie, auch nicht-invasive Verfahren für die Abschätzung der Knochendichte zur Verfügung.

Exemplarisch wurden in dieser Arbeit fünf nicht-invasive Verfahren (zwei Ultraschallverfahren, die Digitale Radiogrammetrie, die DXA und das pQCT) anhand eines 48-köpfigen pädiatrischen Patientenkollektivs miteinander verglichen.

6.1 Patientenkollektiv

Nach *Ahmed et al. 2004, Harpavat u. Keljo 2003, Levine et al. 2002* und *Scheer et al. 2004* kann auch bei Kindern mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen eine verminderte Knochendichte beobachtet werden. Als Ursachen kommen unter anderem eine Malnutrition aufgrund einer entzündlich veränderten Darmsurface vor allem bei MC-Patienten, eine daraus resultierende Leistungsminderung oder bestimmte Medikamente (z.B. osteoklasten-aktivierende Steroide) in Frage (*Habtezion et al. 2002, Harpavat u. Keljo 2003, Scheer et al. 2004*).

Als Grundlage dieser Studie diente ein aus 48 Kindern und Jugendlichen bestehendes Patientenkollektiv von Morbus-Crohn- und Colitis-ulcerosa-Patienten. Die Daten der Knochendichteuntersuchungen wurden über einen Zeitraum von 2 Jahren gesammelt. Zwar kann bei allen Patienten von gleichen Untersuchungsbedingungen ausgegangen werden, ein standardisierter Ablauf aller fünf Untersuchungen konnte jedoch durch die größtenteils retrospektive Datenerfassung nicht immer gewährleistet werden. Gänzlich ausgeschlossen wurden Patienten mit Nebenerkrankungen.

Die erkrankungsspezifischen Einflüsse wie Erkrankungsdauer und Kortikosteroidmedikation der letzten drei Monate bzw. des letzten halben Jahres wurden, soweit erfasst, retrospektiv aus den Patientenakten entnommen.

Die korrekte zeitliche Lokalisierung des Erkrankungsbeginns war nicht bei allen Patienten möglich, da der Ausbruch chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen mit unspezifischer Symptomatik (Durchfälle, Bauchschmerzen, Gewichtsverlust) einhergehen sowie mit extraintestinalen Beschwerden beginnen kann. Daher wird in der Regel erst die Diagnose mit einer gewissen Latenzzeit gestellt.

Sowohl die bei leichten Schüben häufig angewandte Selbstmedikation, als auch die Patientencompliance ist für den behandelnden Arzt nur schwer nachvollziehbar. Daher war eine umfassende Dokumentation der Gesamtmedikation oft nur erschwert möglich und sollte im Hinblick auf die vorliegenden Ergebnisse bedacht werden.

Pathologische Frakturen aufgrund einer Osteoporose konnten anhand der Patientenakten im Untersuchungszeitraum nicht nachgewiesen werden. Es konnten lediglich Sport- und Freizeitunfälle mit resultierender Fraktur festgestellt werden. Daher wurde dieser Sachverhalt nicht weiter untersucht. *Bernstein et al. 2000* konnten allerdings eine um 40% höhere Frakturrate bei CED-Patienten (Kinder und Erwachsene) im Vergleich zu einem gesunden Kollektiv beobachten.

Analog zu *Behrens et al. 2001*, welche insgesamt eine höhere Inzidenz von Colitis ulcerosa-Patienten in der Bevölkerung angeben, überwog auch in dem hier betrachteten Patientenkollektiv der Anteil von Colitis-ulcerosa-Patienten (28 Colitis-ulcerosa-, 20 Morbus-Crohn-Patienten). Dem gegenüber steht die Aussage von *Vogelsang et al. 2000*, welche nach Schätzungen von einer relativ ausgeglichenen Verteilung dieser beiden Erkrankungstypen bei Kindern ausgehen.

Beim hier betrachteten Patientenkollektiv zeigte sich ein häufigeres Auftreten von Colitis ulcerosa bei weiblichen Patienten, wie bereits von *Behrens et al. 2001* und *Renz-Polster et al. 2001* beschrieben. Im Gegensatz dazu beschreiben *Karlinger et al. 2000* eine Präponderanz männlicher Colitis-ulcerosa- und weiblicher Morbus-Crohn-Patienten.

Hinsichtlich des Alters der Patienten traten zum Untersuchungszeitpunkt (dem Datum der jeweiligen Knochendichteuntersuchung) bei Colitis ulcerosa Häufungen um das 10. bzw. 16. und 17. Lebensjahr, bei Morbus Crohn zwischen dem 14. und 16. Lebensjahr, auf.

Die Bestimmung von Prävalenz, Inzidenz und geschlechtsspezifischer Verteilung der CED-Erkrankungstypen wird sich in Zukunft durch das im Jahre 2004 ins Leben gerufene Register „CEDATA“ einfacher gestalten (www.aerztezeitung.de vom 16.9.2005). In diesem Register werden wichtige erkrankungsspezifische Daten von Kindern und Jugendlichen mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen erfasst, um die Patientenversorgung zukünftig optimaler zu gestalten.

Bei nahezu der Hälfte der Patienten ließen sich extraintestinale Beschwerden nachweisen. Das entspricht den publizierten Daten von *Renz-Polster u. Braun. 2001* und *Rogler u. Schölmerich 2004* bzw. annähernd auch den Daten von *Behrens et al. 2001*, welche extraintestinale Beschwerden bei 40% der Morbus-Crohn-Patienten angeben. Am häufigsten wurden Haut- und Gelenkbeschwerden (bei 6 bzw. 5 Patienten) beobachtet (*Behrens et al. 2001, Pierer et al. 2002, Rogler u. Schölmerich 2004*). Andere viszerale Manifestationen wie z.B. Primär Sklerosierende Cholangitis, Cholecystitis oder Pankreatitis traten bei 6 Patienten auf. Bei 8 der 25 Patienten mit extraintestinalen Manifestationen konnten sogar 2 verschiedene Beschwerdetypen gleichzeitig festgestellt werden, was mit den Ergebnissen von *Rogler u. Schölmerich 2004* in etwa übereinstimmt, die dies bei ca. einem Viertel ihres Patientenkollektives nachweisen konnten.

Nur die am häufigsten aufgetretenen Manifestationen der retrospektiv erhobenen Befunde wurden dargestellt. Auch Wachstumsstörungen kamen im Rahmen der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen vor und werden aufgrund der gegebenen Assoziation mit einem verminderten Knochenalter an entsprechender Stelle besprochen.

6.2 Knochendichteänderungen durch geschlechtsabhängige Einflüsse und Korrelationen mit anderen patientenspezifischen Charakteristika

Es konnte eine wechselseitige Beeinflussung von Geschlecht und Diagnose konnte festgestellt werden. Der Einfluss des Geschlechts wurde daher getrennt für Morbus-Crohn- und Colitis-ulcerosa-Patienten getestet.

Bei den weiblichen Patienten beider Krankheitsgruppen konnten vor allem im Bereich der Wirbelsäule durch die DXA und anhand des Metakarpalindex der

Digitalen Radiogrammetrie sowie deren Z-Scores signifikant höhere Parameter als bei männlichen Patienten festgestellt werden. Auch *van Rijn et al. 2004* beschreiben bei männlichen Patienten mit CED signifikant niedrigere Metakarpalindizes und signifikant höhere DXR-BMD-Messwerte bei 11- bis 12-jährigen Mädchen bzw. 16- bis 18-jährigen Jungen im Vergleich zum jeweiligen gleichaltrigen, gegengeschlechtlichen Kollektiv, die jedoch hier nicht bestätigt werden konnten. Auch *Arabi et al. 2004* und *Sundberg et al. 1998* stellten in ihren mit der DXA untersuchten Kollektiven signifikant höhere Wirbelsäulenknochendichten bei Mädchen fest. *Baxter-Jones et al. 2003* und *Maynard et al. 1998* beschrieben signifikante Geschlechtsunterschiede der DXA nur für bestimmte Altersgruppen. *Lill et al. 2002* beobachteten erst ab dem 70. Lebensjahr signifikant geringere Knochendichten weiblicher Patienten mittels DXA bzw. pQCT. Alle anderen in der vorliegenden Arbeit untersuchten Knochendichteparameter zeigten diagnosenunabhängig nur geringfügige geschlechtsspezifische Abweichungen. Bei einem gesunden pädiatrischen Patientenkollektiv konnten *Lequin et al. 2000* in Abhängigkeit des Tanner-Stadiums und *Wünsche et al. 2000* altersabhängig mittels Ultraschall bzw. *Baxter-Jones et al. 2003* mittels der DXA größere Knochendichten bei Mädchen beobachten. Diese Vorraussetzungen können aber durch die Vorerkrankung nicht auf unser Patientenkollektiv übertragen werden.

Man kann also davon ausgehen, dass bei gesunden Kindern und Jugendlichen geschlechtsabhängige Knochendichtedifferenzen bestehen. Auf die hier betrachteten CED-Patienten kann dies aufgrund der Vorerkrankung und des inhomogenen Geschlechterverhältnisses jedoch nicht grundsätzlich übertragen werden.

Da Studien von *Lequin et al. 2000* (DXA), *Malich et al. 2003a* (DXR), *Mughal et al. 1996* (DXA), *Neu et al. 2001* (pQCT) und *Wünsche et al. 2000* (Kalkaneus-Ultraschall), welche bei gesunden Kindern und Jugendlichen sowie von *Foldes et al. 1996* bei Erwachsenen einen korrelativen Zusammenhang des Alters mit Knochendichteparametern (bzw. speziell *Foldes et al. 1996* und *Wünsche et al. 2000* eine Korrelation des Gewichtes und der Körpergröße mit entsprechenden Ultraschallparametern) feststellten, sollte dieser Sachverhalt auf unser Patientenkollektiv angewandt werden.

Die in dieser Arbeit dokumentierten patientenspezifischen Charakteristika wie Knochen- ($r=0,394 - 0,858$) und Lebensalter ($r= -0,323 - 0,750$), Körpergröße ($r= -0,342 - 0,802$), Gewicht ($r= -0,430 - 0,787$) sowie BMI ($r= -0,410 - 0,641$)

korrelierten gut mit den Knochendichteparametern. Vergleichbare Ergebnisse für das DXR-Gerät beschrieben auch *van Rijn et al. 2004* an pädiatrischen CED-Patienten und *Falcini et al. 2000* für Ultraschall- und DXA-Parameter bei Kindern mit rheumatischen Erkrankungen.

Eine Ausnahme bildeten in dieser Untersuchung die Parameter Tibia-SOS bzw. die gemessenen Dichten des pQCT. Sie korrelierten nicht mit den genannten patientenspezifischen Charakteristika. Zudem zeigte sich ein negativer linearer Zusammenhang der bestimmten Kalkaneus-SOS sowie einigen Z-Scores (Kalkaneus-SOS-, Tibia-SOS-, Gesamt-pQCT-Z-Score) mit den eben beschriebenen patientenspezifischen Körpergrößen, dem Gewicht und dem BMI.

Im Gegensatz zu den hier erarbeiteten Ergebnissen konnten *Fries et al. 1998* und *Klaus et al. 2002* keine Korrelation des Lebensalters mit Ultraschallparametern und der Wirbelkörperknochendichte bei CED-Patienten feststellen.

6.3 Vergleich des Lebens- und Knochenalters bei Kindern mit CED

Eine bestehende Knochenalter- und dadurch möglicherweise bestehende Wachstumsretardierung, wie von *Ahmed et al. 2004* bei Kindern mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen beschrieben, sollte in dieser Arbeit durch die Auswertung einer Röntgenaufnahme der linken Hand von 34 Patienten nach der Methode von Greulich und Pyle festgestellt werden (*Greulich u. Pyle 1959*).

Dabei ergab sich für 12 Kinder (35,3 %) ein normales Knochenalter. 6 (17,6%) wiesen sogar ein um ein bis zwei Jahre akzeleriertes Knochenalter auf. Bei nahezu der Hälfte der Kinder (16 Patienten= 47,1%) wurde ein retardiertes Knochenalter festgestellt. Im Vergleich von Lebens- und Knochenalter, getrennt nach Diagnose und Geschlecht, konnte bei den männlichen Colitis-ulcerosa- und Morbus-Crohn-Patienten ein signifikant reduziertes Knochenalter nachgewiesen werden. Bei den weiblichen Patienten stellte sich ein annähernd gleiches Verhältnis von Lebens- und Knochenalter dar, wahrscheinlich bedingt durch die geringere Anzahl weiblicher Patienten, bei denen das Knochenalter bestimmt wurde. Ein Vergleich dieser Ergebnisse mit anderen Studien konnte nicht erfolgen, da momentan keine weiteren Resultate zu einem direkten Vergleich des kalendarischen Alters mit dem Knochenalter bei CED-Patienten vorliegen. Allerdings konnten *Vignolo et al. 1991* bei

Kindern mit rheumatoider Arthritis, Lupus erythematodes bzw. Dermatomyositis nach Gabe von Kortikosteroiden eine Knochenalterretardierung beobachten

Ahmed et al. 2004, die eine Wachstumsretardierung bezogen auf die Körpergröße bei CED-Kinder beschrieben, führen dies auf eine durch die chronische Entzündung hervorgerufene gestörte Sekretion und Aktivität der Wachstumshormone sowie den wachstumshemmenden Charakter von Glukokortikoiden zurück. Eine Wirkung von Kortikosteroiden (*Braun et al. 2001, Vignolo et al. 1991*) auf den Knochenaufbau bzw. eine unterschiedliche Knochenmineralisation bei beiden Geschlechtern und die davon abhängige Regenerationsfähigkeit des Knochens sollte ebenfalls in Betracht gezogen werden (*Harpavat u. Keljo 2003, Schönau 2004*). Auch die Körpergröße und Muskelmasse können eine große Rolle beim Knochenaufbau spielen (*Schönau 2004*).

6.4 Erkrankungsbedingte Knochendichteänderungen

6.4.1 Vergleich der Knochendichte von Morbus-Crohn- zu Colitis-ulcerosa-Patienten

Im Gegensatz zur Colitis ulcerosa beschränkt sich bei Morbus Crohn die Entzündung nicht allein auf das Kolon, sondern kann den gesamten Gastrointestinaltrakt betreffen (*Behrens et al. 2001, Renz-Polster et al. 2001*). Die dadurch entstehende Malabsorption (insbesondere die Vitamin D₃-Aufnahme durch den Dünndarm) legt den Verdacht nahe, dass die Knochendichte bei Morbus Crohn stärker alteriert ist als bei Colitis ulcerosa.

Diese These konnten in unserer Studie lediglich die Werte des DXR-BMD-Z-Scores und des L1-L4-DXA-Z-Scores bei männlichen Patienten mit einem signifikant größeren Ergebnis der CU- im Vergleich zu MC-Patienten bestätigen.

Auch *Ahmed et al. 2004* und *Boot et al. 1998* stellten unter Verwendung der DXA eine verringerte Knochendichte pädiatrischer Morbus-Crohn- im Vergleich zu Colitis-ulcerosa-Patienten fest. *Ahmed et al. 2004* führen dies auf eine stärkere Wachstumsretardierung bei Morbus-Crohn- im Gegensatz zu Colitis-ulcerosa-Patienten zurück. *Boot et al. 1998, Dinca et al. 1999* und *von Tirptiz et al. 2003a* dokumentierten ein erhöhtes Osteoporoserisiko bei Morbus-Crohn-Patienten,

welches *Dinca et al. 1999* durch die Pathogenese und *Boot et al. 1998* durch den Ernährungsstatus (bekanntlich durch systemische Entzündungsvorgänge eingeschränkt) der Morbus-Crohn-Erkrankung erklärten. Anhand der hier verwendeten Werte lässt sich nicht eindeutig feststellen, ob bei Morbus-Crohn-Patienten tatsächlich eine im Vergleich zur Colitis ulcerosa verminderte Knochendichte besteht, da nur anhand der Digitalen Radiogrammetrie und der DXA eine signifikante Aussage getroffen werden konnte. Die aufgestellte These wird jedoch durch die zitierten Autoren bekräftigt. Aufgrund der von *Ahmed et al. 2004* beschriebenen Wachstumseinschränkung und der hier festgestellten Knochenalterretardierung ist es deswegen notwendig, anhand eines entsprechend großen Patientenkollektivs für alle Knochendichtemessverfahren auf das Knochenalter korrigierte Werte zu erstellen und diese zu vergleichen bzw. körpergröße-bezogene Z-Scores anzulegen, wie sie in dieser Arbeit lediglich für das Kalkaneus-Ultraschallgerät vorlagen.

Weitere Untersuchungen mit einer möglichst gleichen Anzahl in beiden Erkrankungsgruppen sind daher notwendig.

6.4.2 Einfluss der Erkrankungsdauer auf die Knochendichte

Obwohl kein korrelativer Zusammenhang zwischen Erkrankungsdauer und Knochendichteparametern bestand (wie auch von *de Jong et al. 2003*, *Fries et al. 1998*, *Habtezion et al. 2002*, *Lettgen et al. 1996* und *Levine et al. 2002* beschrieben), ist trotzdem anzunehmen, dass ein Einfluss der Erkrankungsdauer auf die Knochendichte besteht (*Habtezion et al. 2002*). Dieser Einfluss sollte in dieser Studie überprüft werden.

Da die Daten retrospektiv erhoben wurden, konnte nur der Zeitpunkt der ersten Vorstellung bzw. der Beginn der klinischen Beobachtung aufgrund entsprechender Symptomatik in der gastroenterologischen Sprechstunde als Beginn der Erkrankung gewertet werden. Die Krankheit kann aber bereits vorher bestanden haben.

Eine Einteilung der Patienten erfolgte entsprechend in drei Beobachtungsdauergruppen (bis 48 Monate, 48 bis 95 Monate und mehr als 95 Monate), da nur anhand dieser Einteilung signifikante Ergebnisse feststellbar waren. Aufgrund der geringen Patientenanzahl (vor allem mit mehr als 95-monatiger Erkrankungsdauer) wurde keine Einteilung nach Geschlecht oder Diagnose vorgenommen.

Lediglich das periphere Quantitative CT und das Kalkaneus-Ultraschallverfahren zeigten eine signifikant höhere kortikale Knochendichte bzw. eine signifikant höhere BUA am rechten Kalkaneus bei Patienten mit einer Krankheitsdauer unter 48 Monaten im Vergleich zur über 95 Monate erkrankten Gruppe.

Anhand der Ultraschallverfahren und der DXA der Wirbelsäule konnte nur tendenziell eine verminderte Knochendichte bei längerer Erkrankungsdauer beobachtet werden. Eine lange Krankheitsdauer muss also, wie beschrieben, nicht zwangsläufig mit einer niedrigeren Knochendichte einhergehen, da auch andere Einflussfaktoren (Höhe der Kortikosteroiddosis oder Aktivität der Darmentzündungen) eine Rolle spielen können (*Habtezion et al. 2002*).

Keiner der bereits in diesem Kapitel erwähnten Autoren konnte einen Zusammenhang zwischen längerer Erkrankungsdauer und verminderter Knochendichte finden. Lediglich *Habtezion et al. 2002* stellten einen diesbezüglichen Zusammenhang fest, relativierten die beobachtete Beziehung aber, da diese nach einer Einteilung der Patienten in Altersgruppen nicht mehr bestand. In Analogie zu unserer Arbeit wiesen auch die bereits genannten Studien relativ kleine Patientenkollektive auf. Der hier beobachtete Einfluss der Erkrankungsdauer auf die gemessenen Knochendichten des pQCT sollte an einem größeren Kollektiv überprüft werden.

6.4.3 Gegenüberstellung zu gesunden Referenzgruppen

Um eine Abweichung der Knochendichteparameter des Patientenkollektivs festzustellen, wurden die gemessenen Daten mit denen gesunder Kontrollgruppen verglichen.

Als nachteilig erwies sich bei der DXA allerdings, dass Referenzwerte erst ab dem 10. Lebensjahr zur Verfügung stehen. Daher sollten die anhand dieser Referenzwerte bestimmten Z-Scores jüngerer Patienten kritisch betrachtet werden.

Die dieser Arbeit zugrunde gelegten Messwerte (Kalkaneus-SOS, DXR-BMD sowie deren entsprechende Z-Scores, L1-L4-DXA-Z-Score, Gesamt-pQCT- und Trabekulär-pQCT-Z-Score) zeigten signifikant negative Abweichungen im Vergleich zu Referenzwerten Gesunder. Ausnahmen bildeten allerdings die Kalkaneus-BUA, die Ultraschallparameter des Tibia-Radius-Ultraschallgerätes sowie der Metacarpalindex des DXR-Verfahrens.

In Anlehnung an die Studie von *Levine et al. 2002*, die eine zu geringe Empfindlichkeit des Tibia-Radius-Ultraschallgerätes feststellten, wurden in dieser Arbeit signifikant höhere Werte bei erkrankten Kindern mit diesem Gerät festgestellt. Die DXR-BMD und deren Z-Scores zeigten nur bei männlichen Patienten signifikante Unterschiede, wohingegen bei weiblichen Patienten eine Tendenz zu verminderten Knochendichteparametern zu beobachten war. Nicht eindeutig geklärt werden konnte, warum bei weiblichen Patienten keine signifikante Verminderung der Knochendichteparameter mittels Digitaler Radiogrammetrie zu beobachten war. Wahrscheinlich kann dies auf die höhere Knochendichte von Mädchen in der Pubertät zurückgeführt werden (*Malich et al. 2003a, van Rijn et al. 2004*). Da sowohl für das DXA-Verfahren als auch für das pQCT lediglich Z-Scores als Vergleichsmöglichkeit zu Gesunden vorlagen, konnten nur diese auf eine signifikante Verminderung überprüft werden. Der L1-L4-DXA-Z-Score sowie die beiden Z-Scores des pQCTs waren bei männlichen und weiblichen Patienten im Vergleich zu gesunden Werten (um 0 SD) signifikant vermindert.

Bereits *Boot et al. 1998* und *Scheer et al. 2004* beschrieben eine verminderte DXA-Knochendichte von Kindern mit CED; *Semeao et al. 1997* beobachtete bei pädiatrischen MC-Patienten einen Z-Score, der mehr als 2 Standardabweichungen unter der Norm lag. *Klaus et al. 2002* und *Schoon et al. 2000* stellten verminderte DXA-Knochendichten bei erwachsenen CED-Patienten fest. Signifikant verminderte DXR-BMD-Parameter bei Kindern mit CED, wie von *van Rijn et al. 2004* ermittelt, konnten zumindest an den in dieser Arbeit untersuchten männlichen Patienten mit einem signifikanten Ergebnis bestätigt werden. *Fries et al. 1998* stellten bei erwachsenen CED-Patienten eine signifikant reduzierte Kalkaneus-SOS fest. Dies konnte bei unserem Patientenkollektiv ebenfalls beobachtet werden.

Ursache dieser Knochendichtereducierung sind verschiedene, bereits diskutierte Möglichkeiten wie z.B. eine negative Energiebilanz durch gestörte Nährstoffresorption (*Ahmed et al. 2004*), erhöhter Eiweißkatabolismus sowie direkte Alteration durch die proinflammatorischen Zytokine TNF- α , IL-1 und 6 während der Entzündungsphasen (*Scheer et al. 2004*), geringe Mobilisierung und eine Kortikosteroidtherapie. *Boot et al. 1998, Dinca et al. 1999* und *von Tirpitz et al. 2003a* erklären die verringerte Knochendichte bei Morbus-Crohn-Patienten durch systemische Entzündungsvorgänge, während sie bei Colitis-ulcerosa-Patienten eher auf den knochendestruktiven Effekt einer Kortikoidsteroidtherapie zurückzuführen sei.

Wie sich in dieser Arbeit feststellen ließ, war es mit Ausnahme des Tibia-Radius-Ultraschallgerätes bei allen Geräten möglich, anhand der Knochendichteparameter zwischen Gesunden und Kranken zu differenzieren. Voraussetzung hierfür sind Werte eines entsprechend großen, alters- und geschlechtsbezogenen gesunden Referenzkollektivs.

6.5 Kortikosteroidbedingte Knochendichtedifferenzen

Wie bereits von *Çakir et al. 2002*, *Javaid et al. 2001*, *Lettgen et al. 1996*, von *Tirpitz et al. 2003b* beschrieben, kann sich eine langjährige Kortikosteroidtherapie einer chronischen Entzündung negativ auf die Knochendichte auswirken. Nachfolgend soll anhand der Messergebnisse diskutiert werden, inwiefern die fünf Messverfahren in der Lage waren, zwischen einer kortikosteroidbehandelten und kortikosteroidfreien Patientengruppe zu differenzieren.

36 Kinder und Jugendliche des Patientenkollektivs wurden mit Kortikosteroiden behandelt, 10 Patienten erhielten keine derartige Medikation. Bei 2 Patienten konnte die Medikation anhand der Patientenakten nicht hinreichend nachvollzogen werden. Verglichen mit den Studien von *Harpavat u. Keljo 2003*, welche einen Zusammenhang zwischen einer niedrigen DXA-Knochendichte und einer Prednisoloneinnahme bei CED- bzw. *Robinson et al. 1998* nur bei MC-Patienten beschreiben, war von den fünf in dieser Arbeit untersuchten Verfahren lediglich die DXA, sowohl an Femurkopf- und Wirbelsäulenparametern ersichtlich, in der Lage, eine signifikant verminderte Knochendichte bei der kortikosteroidbehandelten Gruppe festzustellen. Die übrigen Methoden zeigten ähnliche, jedoch nicht signifikante Ergebnisse im Sinne verringerter Knochendichteparameter unter Kortikosteroidmedikation. Demnach erscheint nur das Goldstandardverfahren geeignet, zwischen diesen beiden Gruppen zu differenzieren.

Javaid et al. 2001 unterschieden bei Morbus-Crohn-Patienten zwischen einer mit Kortikosteroiden behandelten und einer nicht-behandelten bzw. intermittierend-behandelten Gruppe. Sie konnten jedoch weder anhand der DXA, noch mittels Kalkaneus-Ultraschall einen Unterschied der Knochendichteparameter dieser drei Gruppen feststellen. Auch *Jahnsen et al. 2004* fanden keine signifikanten DXA-Knochendichteunterschiede zwischen einer kortikosteroidmedizierten und -freien

Gruppe. Untermuert wird dies von *Lettgen et al. 1996*, die ebenfalls eine kortikosteroidmedizierte und -freie Gruppe von Kindern mit rheumatischen Erkrankungen untersuchten und keine Knochendichteunterschiede mittels pQCT feststellen konnten.

Da die Kortikosteroidmedikation einen stärkeren Einfluss auf die trabekuläre Knochendichte zeigt (*Habtezion et al. 2002*), kann dies als Erklärung der signifikanten Knochendichteunterschiede mittels der DXA vor allem an den Wirbelkörpern herangezogen werden. Am ebenfalls trabekulären Kalkaneus konnte eine entsprechende Knochendichteänderung bei unseren untersuchten Patienten nicht nachgewiesen werden. Diese beschriebenen Ergebnisdiskrepanzen verdeutlichen, dass bisher noch nicht endgültig geklärt werden konnte, welches Messverfahren den Kortikosteroideinfluss am deutlichsten sichtbar machen kann bzw. ob es möglich ist, allein die Steroidmedikation für eine verminderte Knochendichte verantwortlich zu machen. *Lettgen et al. 1996* stellen dies in Frage, da nach ihrer Auffassung die entzündungshemmende Kortikosteroidtherapie zu einer verbesserten Patientenmobilisierung führt und dies den demineralisierenden Effekt des Kortikosteroids in einem gewissen Umfang aufhebt. Dieses Argument würde auch die nicht signifikant veränderte Knochendichte am ebenfalls trabekulären, aber stärker beanspruchten und damit dichteren Kalkaneus im Gegensatz zur Wirbelsäule erklären. Diese Theorie unterstützt eine Studie von *Mentzel et al. 2005b*, die mittels Kalkaneus-Ultraschall einen Anstieg der Knochendichteparameter bei gesunden Kindern und Jugendlichen einer Sportschule im Vergleich zu einem gleichaltrigen Referenzkollektiv feststellen konnten.

Ein inverser Zusammenhang zwischen Knochendichte und kumulativer Lebenszeitsteroiddosis wurde bereits vielfach diskutiert (*Dinca et al. 1999, Habtezion et al. 2002, Harpavat u. Keljo 2003*).

Man kann davon ausgehen, dass sich eine Knochendichteänderung unter Kortikosteroideinfluss nicht innerhalb von wenigen Tagen vollzieht. Verschiedene Autoren beschreiben eine signifikante Knochendichteänderung unter Glukokortikoidmedikation nach 6 (*Mittermayer et al. 2003*) bzw. 12 Monaten (*Harpavat u. Keljo 2003*).

Da die kumulative Kortikosteroiddosis bzw. die genaue Dauer der Medikation bei unserem Patientenkollektiv nicht hinreichend nachvollzogen werden konnte, war eine Korrelation mit der Knochendichte nicht möglich. *Harpavat u. Keljo 2003* und

Mittermayer et al. 2003 nehmen ab einer Dosis von mindestens 7,5 mg pro Tag eine negative Knochendichtebeeinflussung an, von *Tirpitz et al. 2003b* erst ab einer Lebenszeitsteroiddosis von 10 g. Auch die Untersuchung von *Scheer et al. 2004* bestätigte, dass ab einer kumulativen Dosis von 10 g eine signifikante Knochendichteänderung möglich ist. *Habtezion et al. 2002* stellten eine kumulative Lebenszeitsteroiddosis als schwachen Vorhersagefaktor für eine verminderte Knochendichte bei CED-Patienten dar, da die Krankheitsaktivität ebenfalls einen Einfluss auf den Knochenmetabolismus durch Triggerung mittels Interleukinen haben kann.

Bjarnason et al. 1997, *de Jong et al. 2003* und *Staun et al. 1997* stellten an CED-Patienten sowie *Mentzel et al. 2005a* an nierentransplantierten Kindern keine Relation zwischen der Länge einer Kortikosteroidtherapie und einer verminderten Knochendichte fest. *Scheer et al. 2004* begründet dies mit einer gut ausgeprägten Regenerationsfähigkeit des jugendlichen Knochens. Auch *Kirchgatterer et al. 2002* beobachteten bei Untersuchungen mittels DXA keine signifikanten Knochendichteänderungen bei Gruppen mit und ohne Langzeitkortikosteroideinnahme. *Dinca et al. 1999* konnten nur für Colitis-ulcerosa-Patienten in einem relativ kleinen Patientenkollektiv eine Verringerung der Knochendichte nach einer Langzeitkortikosteroidtherapie bestätigen.

Wie in mehreren Studien gezeigt werden konnte, ist mit verschiedenen Messverfahren ein Einfluss der Kortikosteroideinnahme auf die Knochendichte feststellbar. Allerdings lässt sich dies nicht generell auf alle Werte bzw. Messverfahren übertragen. Eine bestehende Kortikosteroidmedikation scheint also keinen alleinigen Einfluss auf die Knochendichte bei Kindern mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen zu haben, da weitere Faktoren wie die kumulative Lebenszeitsteroiddosis, Lebensgewohnheiten, Leistungsaktivitätsgrad und das entzündliche Geschehen der Erkrankung selbst (*Reffitt et al. 2003*) in die Beurteilung der Knochendichte mit einbezogen werden sollten.

Für weitere Evaluierungen der Ergebnisse und in der Praxis ist es erforderlich, vor der Gabe von knochenbeeinflussenden Medikamenten die Knochendichte zu bestimmen (vgl. *Falcini et al. 2000*), um einen aussagefähigen Vergleich zur Knochendichte während der Medikation zu erhalten.

6.6 Vergleich der Messverfahren

Neben dem strahlungsarmen, aber doch niedrige Röntgendosen verwendenden Verfahren des pQCT, dem Goldstandardverfahren der DXA und auch indirekt dem der Digitalen Radiogrammetrie (zur Knochenaltersbestimmung erstelltes Röntgenbild wird für die Knochendichtemessung benötigt), stehen auch strahlungsfreie Methoden des Quantitativen Ultraschalls für die Knochendichtebestimmung zur Verfügung. Diese Ultraschallverfahren eignen sich insbesondere für die mehrmalige, relativ schnelle Überprüfung der Knochendichteparameter bei Erwachsenen (*Barkmann et al. 2000, Frost et al. 2001, Gnudi et al. 2000, Knapp et al. 2001, Weiss et al. 2000b, Wendt et al. 1996*). Studien zur Ultraschallparametermessung bei Kindern liegen vor (*Lequin et al. 2000, Malich et al. 2003b, Mentzel et al. 2005b, Wünsche et al. 2000, Zanchetta et al. 1995*). Aufgrund der signifikanten Knochendichteänderungen durch Wachstumsvorgänge sind nach *Felsenberg u. Gowin 1999, van Rijn et al. 2003* und *van Rijn et al. 2004* Knochendichtemessungen bei Kindern kritisch zu betrachten.

Der Quantitative Ultraschall misst nicht die Knochendichte in Masseneinheit pro Fläche bzw. Volumen, sondern die Ultraschallgeschwindigkeit (SOS) und speziell am Kalkaneus die Breitband-Ultraschall-Abschwächung (BUA). Diese Parameter werden nicht allein durch die Knochenarchitektur (überwiegend kortikal oder trabekulärer Charakter), sondern auch durch andere Eigenschaften wie z.B. Knochenstruktur und -stärke bzw. Trabekelorientierung (*Bayer u. Kutílek 1997, Glüer et al. 1993, Moilanen et al. 2003*) oder durch die Spongiosaelastizität (*Malich et al. 2003b, Wendt et al. 1996*) bestimmt. Dadurch liefern verschiedene quantitative Ultraschallverfahren (spongiöse Quertransmission des Kalkaneus-Ultraschall oder kortikale Längstransmission des Tibia-Radius-Ultraschalls) nur schwer vergleichbare Aussagen über bestimmte Knochenparameter (*Glüer et al. 1999*). *Gilsanz* stellte zudem in den Raum, dass Ultraschallparameter von vielen, oft auch noch ungeklärten, strukturellen Knochencharakteristika abhängen und daher die Übertragung dieser Werte auf Kinder schwierig ist (*Gilsanz 1998*). Daneben stellen auch Bewegungsartefakte während der Messung (vor allem bei kleinen Kindern), die vom Untersucher abhängige Schallkopfpositionierung und dessen Andruck sowie andere, von *Ikeda u. Iki 2004* nachgewiesene Einflussfaktoren, wie Temperaturunterschiede der Haut, mögliche Fehlerquellen dar und erklären die Schwankungsbreiten der Ergebnisse.

Ein Nachteil des Kalkaneus-Ultraschalls besteht darin, dass durch die gerätespezifischen Eigenschaften eine Messung bei Kindern mit einer Schuhgröße kleiner 28 nicht möglich ist, während Ultraschallmessungen an der Tibia schon im Neugeborenenalter vorgenommen werden können (*van Rijn et al. 2003, Zadik et al. 2003*). Vorteilhaft für die Kalkaneus-Messung und deren Auswertung im Rahmen der vorliegenden Studie waren gesunde Referenzwerte eines lokalen Kollektivs (*Wünsche et al. 2000*). Für die Tibia-Radius-Ultraschallmethode konnten nur die geräteinternen pädiatrischen Referenzwerte des Herstellers verwendet werden.

Die Digitale Radiogrammetrie ist ein einfaches und, wie bereits durch *Black et al. 2001, Bouxsein et al. 2002, van Rijn et al. 2004* und *Ward et al. 2003* festgestellt, geeignetes Verfahren zur Bestimmung von Knochendichteparametern.

Die Methode erlaubt nicht nur eine Abschätzung der Knochendichte in g/cm^2 , sondern ebenfalls die Feststellung anderer Parameter wie Porosität, Metakarpalindex, Knochenbreite und kortikale Dicke (*Black et al. 2001, Jørgensen et al. 2000, van Rijn et al. 2004*). Somit ist ein Vergleich mit dem DXA-Verfahren möglich, da auch dieses die Knochendichte in g/cm^2 abschätzt, obwohl mit der DXR kortikaler und mittels DXA trabekulärer Knochen untersucht wird. (*Black et al. 2001, Rosholm et al. 2001, Ward et al. 2003*).

Trotz der Einfachheit der Methode (die Regions of Interest werden vom angeschlossenen Computer selbst positioniert) und der Transportabilität des Gerätes, ist dieses Verfahren an das Vorhandensein einer entsprechenden Röntgenaufnahme gebunden. Da zur Erstellung des Röntgenbildes trotz allem eine gewisse Strahlendosis notwendig ist, sollte die Anwendung dieser Methode nur in einer diagnostisch sinnvollen Häufigkeit erfolgen (*Kauffmann et al. 2001*). Da diese Strahlendosis jedoch relativ niedrig ist, kann dieses Verfahren durchaus auch bei Kindern und Jugendlichen angewendet werden (*van Rijn et al. 2004*). Die benötigte Röntgenaufnahme lag im Rahmen dieser Studie bereits durch die Untersuchung des Knochenalters der Patienten vor, so dass die Patienten keiner weiteren Strahlenexposition ausgesetzt werden mussten.

Die Knochendichtemessung kann auch an einer Röntgenaufnahme der rechten Hand durchgeführt werden. Es sind jedoch Knochendichtedifferenzen durch die unterschiedliche Beanspruchung beider Hände denkbar. Fehleinschätzungen des Knochenrandes und eine damit verbundene falsche Berechnung der Knochendichte können bei wenig kontrastreichen Aufnahmen auftreten (*van Rijn et al. 2004*).

Das Gerät berechnet aus den gemessenen Knochendichten eine Durchschnittsknochendichte. Es ist deshalb nicht möglich, zwischen den einzelnen Knochendichten der Metakarpalia II bis IV zu differenzieren (*Rosholm et al. 2001*). Ein Vorteil dieses Verfahrens für diese Arbeit lag in den vorhandenen Referenzwerten eines gesunden Jenaer Kollektivs (*Malich et al. 2003a*).

Die DXA, welche von der WHO im Erwachsenenalter als einziges Verfahren neben der Photonenabsorptiometrie zur unterstützenden Diagnose einer Osteoporose anerkannt ist (*Blake u. Fogelman. 2002, Frost et al. 2002, Lochmüller u. Link 2004*), basiert ebenfalls auf der Anwendung niedrig dosierter Röntgenstrahlung und hat sich bisher in zahlreichen Studien als verlässlich erwiesen (*Heckmann et al. 2002, Henderson 1997, Hennigs et al. 2002, Hudelmaier et al. 2004, van Rijn u. Kuijk 2002*). Das Verfahren erfordert aufgrund der notwendigen Nachbearbeitung des Bildmaterials und der adäquaten Lagerung der Patienten während der Messung einen erfahrenen Untersucher. Es ist mehr Untersuchungs- und Bearbeitungszeit als bei anderen Verfahren notwendig (insgesamt ca. 30 Minuten). Zudem ist das Gerät nicht transportabel, teuer in der Anschaffung, aufwändig in der Wartung und es wird ein separates Computersystem für die Nachbearbeitung benötigt.

Mittels der DXA ist die Messung bei Kleinkindern (*Henderson et al. 1997*: ab 2. Lebensjahr) möglich. Auftretende Bewegungsartefakte können vom Untersucher aber nur bis zu einem gewissen Grad korrigiert werden.

Weitere mögliche Fehlerquellen sind Skoliosen, falsche Patientenlagerung, subjektive Nachbearbeitung der Knochenkonturen, Verkalkungen des Knochens bzw. der großen Gefäße und nicht zuletzt die Abnutzung der Strahlenquelle. Falsch hohe gemessene Knochendichten können z.B. auf eine starke Sklerosierung bei degenerativen Wirbelsäulenveränderungen von Erwachsenen zurückgeführt werden (*Felsenberg u. Gowin 1999*). Das noch nicht abgeschlossene Wirbelkörperwachstum, der ständig aktive metabolische Knochenumbau und der sich ändernde Fett- und Wassergehalt von Körper und Gewebe können die Messergebnisse bei Kindern beeinträchtigen (*Testolin et al. 2000, van Rijn u. van Kuijk 2002*). Bei diesem Knochendichtemessverfahren standen lediglich geräteinterne Vergleichsparameter für Kinder ab dem 10. Lebensjahr zur Verfügung. Daraus ergibt sich das Problem einer nicht adäquaten Berechnung der Z-Scores und damit des Vergleichs mit Gesunden für jüngere Kinder.

Ebenso wie die DXA ist das pQCT eine geeignete Methode, da es die tatsächliche Knochendichte am linken Radius misst und diese in mg/cm^3 ausgibt (*Cardenas et al. 1997, Hudelmaier et al. 2004, Fujita et al. 1999*). Dieses Gerät erlaubt eine Differenzierung zwischen kortikaler und trabekulärer Knochenstruktur und kann eine verringerte spongiöse Knochendichte feststellen, bevor es zu einer Beeinträchtigung der Gesamtknochendichte kommt (*Lettgen et al. 1996, Lill et al. 2002, Niedhardt et al. 2003*). Auch bei diesem Verfahren ist nur eine geringe Strahlendosis erforderlich. Daher ist eine Untersuchung von Kindern möglich, diese sollte jedoch den diagnostisch notwendigen Rahmen nicht übersteigen.

Die jeweils durch den Untersucher vorzunehmende Bestimmung des Messpunktes sowie mögliche Überlagerungen des Messbereichs durch die Epiphysenfugen (bei Kindern) können zu Fehleinschätzungen der Knochendichte führen (*Felsenberg u. Glüer 2001*). Eine präzise Differenzierung zwischen kortikaler und trabekulärer Knochendichte ist nicht möglich, vielmehr legt das Gerät die äußeren 55% der Knochendicke automatisch als kortikale Knochendicke fest (*Neu et al. 2001*).

Geräteinterne alters- und geschlechtsabhängige Referenzen standen bei diesem Verfahren nur für die Gesamt- und die trabekuläre Knochendichte, nicht jedoch für die kortikale Knochendichte zur Verfügung.

Um einen direkten Vergleich der Ultraschallgeräte zu ermöglichen, wurde die Kurzzeitpräzision durch mehrmalige Messung anhand des von *Heilmann et al. 1998* und *Patel et al. 2000* beschriebenen Variationskoeffizienten bestimmt.

Die hier berechneten Variationskoeffizienten wurden anschließend den in der Literatur angegebenen Werten für die radiologischen Verfahren gegenübergestellt. Wiederholungen der DXA- bzw. pQCT-Messungen zur Bestimmung des Variationskoeffizienten waren im Rahmen dieser Arbeit aus strahlungshygienischen Gründen nicht möglich.

Die Kurzzeitpräzision der SOS am rechten ($\text{CV} = 0,35\%$) und linken ($\text{CV} = 0,24\%$) Kalkaneus stimmte in etwa mit denen an Tibia ($\text{CV} = 0,38\%$) und Radius ($\text{CV} = 0,33\%$) überein. Die Koeffizienten der BUA lagen im Bereich der Kurzzeitpräzision (CV rechts: $3,63\%$ und links: $4,81\%$) wesentlich höher. Ähnliche Aussagen in Bezug auf die Kurzzeitpräzision machen *Graafmans et al. 1996, Hung et al. 2004* an gesunden Frauen sowie *Salomone et al. 1994* (CV ca. $3,60\%$) bzw. *Njeh et al. 1999* mit Messungen an Schweineknöcheln; *Malich et al. 2003b* geben jedoch eine BUA-Reproduzierbarkeit von unter $1,6\%$ an. *Zadik et al. 2003* konnte mit $0,36\%$ am

Radius und 0,30% an der Tibia, den hier vorliegenden Ergebnissen, vergleichbare Werte feststellen.

Wie gezeigt werden konnte, variiert die Reproduzierbarkeit der BUA von Studie zu Studie stark, während für die SOS annähernd gleiche Werte angegeben werden. Dies lässt sich mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine größere Anfälligkeit der BUA gegenüber Bewegungsartefakten, zum anderen aber auch auf die im Kindes- und Adoleszenzalter sich häufig ändernden Weichteil- und Knocheneigenschaften zurückführen. Die SOS scheint anhand der vorliegenden Ergebnisse wesentlich weniger stör- und schwankungsanfällig zu sein.

Bei den übrigen Verfahren ließ sich anhand der Literatur eine relativ hohe Übereinstimmung in Bezug auf die Kurzzeitpräzision feststellen. So geben *Jørgensen et al. 2000* für die Digitale Radiogrammetrie einen Variationskoeffizienten von 0,61 - 0,68%, *van Rijn et al. 2004* einen von 0,59% an, während *Adams 1997* und *van der Slijs 2002* Werte von ca. 0,5 - 2% für die DXA anführen. *Ward et al. 2003* bestätigen diese Spannweite für die Kurzzeitpräzision mit Werten zwischen 0,77 und 0,89%. *Heilmann et al. 1998* stellten bei ihrer Untersuchung der Kurzzeit- bzw. Langzeitpräzision des pQCT Werte zwischen 2,54 - 2,75% bzw. zwischen 1,85 - 3% fest.

Abgesehen von der BUA kann folglich eine ähnliche Kurzzeitpräzision für alle untersuchten Messmethoden angenommen werden.

Die Korrelation der Knochendichteparameter des Kalkaneus (BUA und -SOS mit $r=0,597$) sowie zwischen Tibia- und Radius-SOS ($r=0,402$) zeigte in Analogie zu *Knapp et al. 2001* ($r=0,470$ zwischen Radius- und Tibia-SOS an prä- und postmenopausalen Frauen) einen moderaten Zusammenhang. Die Parameter der Digitalen Radiogrammetrie DXR-MCI und -BMD wiesen untereinander ($r=0,892$) (*Bouxsein et al. 2002*, $r=0,870$) ebenso wie die der DXA mit $r=0,656 - 0,955$ einen starken Zusammenhang auf, was in der Literatur von *Formica et al. 1998* ($r=0,410 - 0,750$ an Frauen) und *Henderson 1997* ($r=0,730$ zwischen lumbalen und femoralen Z-Score an unterschiedlich erkrankten Kindern) bzw. *Prevrhal et al. 2001* ($r=0,700 - 0,800$ an prä- und postmenopausalen Frauen) bestätigt wird. Ein moderater Zusammenhang zwischen Gesamt- und Trabekulär-pQCT-BMD ($r=0,413$) bzw. eine starke Beziehung zwischen Gesamt- und Kortikal-pQCT-BMD ($r=0,799$) konnte in dieser Studie beobachtet werden.

Beim direkten Vergleich der Ultraschallverfahren untereinander konnte ein mittelstarker Zusammenhang zwischen den Parametern des Kalkaneus mit denen des Radius ($r = 0,356 - 0,484$), jedoch nicht mit denen der Tibia festgestellt werden. Weiterhin bestanden zwischen Kalkaneus-SOS und Gesamtknochendichte ($r = 0,341$) bzw. kortikaler Knochendichte ($r = 0,325$) sowie dem Gesamt-Z-Score des pQCT ($r = 0,359$) korrelative Beziehungen. Dieses Ergebnis sollte allerdings kritisch betrachtet werden, da der Kalkaneus im Gegensatz zum Radius eine überwiegend spongiöse Struktur aufweist. Allerdings konnten, in Übereinstimmung mit den Ergebnissen dieser Arbeit, auch *Hung et al. 2004* einen schwachen Zusammenhang der Kalkaneus-SOS ($r = 0,210 - 0,408$ an bis zu 62-jährigen Frauen) mit den gemessenen Knochendichteparametern des pQCTs nachweisen.

Da *Schönauf 2004* die Knochendichte als unter anderem von der Körpergröße abhängige Funktion beschreibt, wurden zusätzlich zu den altersentsprechenden Z-Scores körpergröße-bezogene Höhen-Scores aufgestellt und mit anderen Knochendichteparametern in Beziehung gesetzt. Die Höhen-Scores des Kalkaneus-Ultraschalls korrelierten fast ausschließlich mit den übrigen Ultraschallparametern. Zudem stand der Höhen-Score der SOS beider Kalkanei mit der Gesamt-pQCT-BMD in einem positivem Zusammenhang.

Die nicht vorhandenen Zusammenhänge der Ultraschallparameter mit denen der Digitalen Radiogrammetrie und der DXA (bis auf die Korrelation der BUA mit dem L1-L4-DXA-Z-Score, $r = 0,333$) stimmen mit Studienergebnissen von *Levine et al. 2002*, die eine Korrelation von Tibia-Radius-Ultraschallparametern mit DXA-Parametern an CED-Kindern ebenfalls nicht bestätigen konnten, überein. Auch von *Tirpitz et al. 2003a* untersuchten eine Korrelation von Ultraschallparametern der Phalangen mit denen der DXA bei CED-Patienten. Ein signifikanter Zusammenhang konnte ebenfalls nicht beobachtet werden. *Fries et al. 1998* konnten an einem kleinen CED-Kollektiv, *Salomone et al. 1994* ($r = 0,430$) an großen Kollektiven von gesunden postmenopausalen Frauen eine Korrelation des Kalkaneus-Ultraschalls bzw. *van Rijn et al. 2000* ($r = 0,630 - 0,810$) einen korrelativen Zusammenhang des Tibia-Ultraschalls an gesunden Kindern mit lumbalen DXA-Parametern im Gegensatz zu der hier auf Kalkaneus-BUA und L1-L4-DXA-Z-Score beschränkten Beziehung feststellen. *Sundberg et al. 1998* stellen zwar eine Korrelation fest, halten jedoch quantitative Ultraschallverfahren zur Ersetzung des Goldstandardverfahrens für nicht

geeignet, da diese eine verminderte Knochendichte nicht immer korrekt erfassen können.

Starke korrelative Zusammenhänge konnten zwischen den Parametern der Digitalen Radiogrammetrie und den Wirbelsäulenparametern der DXA festgestellt werden; eine mittelstarke Korrelation ergab sich zwischen der Digitalen Radiogrammetrie und DXA-Parametern des Femurs. Moderat korrelative Zusammenhänge fanden sich zwischen den Knochendichteparametern des pQCT und denen der Wirbelsäulen-DXA. Ein etwas ausgeprägterer Zusammenhang zeigte sich zwischen den femoralen DXA-Parametern und jenen des pQCTs ($r = 0,331 - 0,630$), wie bereits von *Formica et al. 1998* ($r = 0,410 - 0,650$) und *Grampp et al. 1995* ($r = 0,180 - 0,440$) an Frauenkollektiven beschrieben. Vergleichbare Ergebnisse lieferten *Black et al. 2001* ($r = 0,610 - 0,900$) und *Ward et al. 2003* ($r = 0,560 - 0,770$) für den in dieser Arbeit erarbeiteten Vergleich der Messgrößen der Digitalen Radiogrammetrie mit denen des pQCTs.

Die Sensitivität, Spezifität und die Vorhersagewerte der vier Alternativmethoden wurden durch den Vergleich der Z-Scores mit denen des Goldstandardverfahrens der DXA überprüft. Für diese Analyse wurden die Daten von 20 Patienten genutzt, bei denen die Knochendichte mit allen fünf Verfahren gemessen worden war. Ein Vergleich der noch nicht vollständig ausgeprägten Knochendichte von Kindern mit der von gesunden Erwachsenen ist nicht sinnvoll. Deswegen ist es angebracht, einen Vergleich anhand alters- und geschlechtsbezogener Referenzwerte (Z-Score), wie in dieser Studie durchgeführt, vorzunehmen (*Blake u. Fogelman 2002, Harpavat u. Keljo 2003, van Rijn u. Kuijk 2002*). Die getroffenen Einteilungen der Z-Scores erfolgte gemäß den von der WHO definierten Osteoporosestadien (*Blake u. Fogelman 2002, Felsenberg u. Gowin 1999, Frost et al. 2002*). So gilt ein Z-Score zwischen -1 SD und -2,5 SD als Osteopenie und kleiner -2,5 SD als Osteoporose. Die Definition der Osteoporose durch die Z-Scores der DXA wird jedoch von einigen Autoren als unzureichend betrachtet (*Blake u. Fogelman 2002, Felsenberg u. Gowin 1999*), soll jedoch in dieser Arbeit zur besseren Vergleichbarkeit der verschiedenen Messverfahren angewendet werden. Es wird diskutiert, inwiefern diese Wichtung der Z-Scores auf alle Verfahren gleichermaßen übertragen werden kann.

In dieser Untersuchung konnte übereinstimmend mit den Studien von *Fries et al. 1998, Jahnsen et al. 2004, Klaus et al. 2002* und *Levine et al. 2002* gezeigt werden,

dass CED-Patienten im Gegensatz zu Gesunden eine signifikant niedrigere Knochendichte mit folglich verringerten Z-Scores aufweisen.

Patienten unseres Kollektivs mit der Grunderkrankung Colitis ulcerosa tendierten eher zur Osteopenie, während Morbus-Crohn-Erkrankte häufiger an Osteoporose litten. Deutliche Mittelwertdivergenzen der Z-Scores zwischen Morbus- Crohn- und Colitis-ulcerosa-Patienten konnten bei den betrachteten 20 Patienten nicht festgestellt werden. Es war jedoch auffällig, dass die Z-Scores bei den Morbus-Crohn-Patienten niedriger lagen. Dies lässt sich einerseits auf die kleine Anzahl dieser Patienten zurückführen, ist aber andererseits auch durch systemische Entzündungsvorgänge und die daher beeinträchtigte Resorption sowie die gestörte Vitamin D₃-, Kalzium- und Nährstoffaufnahme bei MC-Patienten erklärbar. *Boot et al. 1998* und *Dinca et al. 1999* erklären eine kleinere Knochendichte bei MC-Patienten ebenfalls durch die alterierte Ernährungssituation bzw. die Pathogenese.

Alle fünf Knochendichtemessverfahren waren in der Lage, kritische Knochendichteabweichungen (kleiner -1 SD) zu erkennen, allerdings war die Diagnose mittels der DXA, der Digitalen Radiogrammetrie und des pQCT zuverlässiger als mit den Ultraschallgeräten.

Die Sensitivität und Spezifität (Cut-off-Wert: Z-Score kleiner -1 SD) der vier Alternativmethoden variierte im Vergleich zur DXA stark. So wiesen die Ultraschallgeräte zwar eine hohe Spezifität (75 - 100%), aber nur eine geringe Sensitivität (13,3 - 37,5%) auf. Dabei erwiesen sich der Kalkaneus-SOS- (vgl. auch *Malich et al. 2003b*) und der Radius-Z-Score als sensitivere Parameter im Gegensatz zum Kalkaneus-BUA- und Tibia-Z-Score. Auch die Parameter der Digitalen Radiogrammetrie wiesen eine nahezu 100%-ige Spezifität, aber nur der DXR-BMD-Z-Score mit 56,3% eine relativ hohe Sensitivität auf. Die pQCT-Parameter wiesen eine Spezifität von 100% (Trabekulär-pQCT-Z-Score) und 50% (Gesamt-pQCT-Z-Score) auf. Dagegen zeigten sie niedrigere Sensitivitäten (Gesamt-pQCT-Z-Score: 50%, Trabekulär-pQCT-Z-Score: 25%) im Vergleich zur Digitalen Radiogrammetrie. Nahezu alle Geräte wiesen, mit Ausnahme des Tibia-SOS-Z-Scores und Gesamt-pQCT-Z-Scores, einen 100%-igen positiven Vorhersagewert auf. Anhand des Kalkaneus-SOS-Z-Score und der DXR-BMD-Z-Score konnte der größte negative Vorhersagewert beobachtet werden. Werden kritische Knochendichtewerte durch die Verfahren gemessen, kann aufgrund des positiven Vorhersagewertes davon ausgegangen werden, dass die Patienten tatsächlich eine kritische Knochendichte

aufweisen. Werden normale Knochendichteparameter durch die Geräte gemessen, muss davon ausgegangen werden, dass dennoch ein Anteil (1 - negativer Vorhersagewert) eine kritische Knochendichte aufweist. Der Kalkaneus-SOS-Z-Score ($1 - 0,29 = 71\%$) und der DXR-BMD-Z-Score ($1 - 0,36 = 64\%$) zeigten die geringste Rate an nicht erkannten kritischen Knochendichten im Vergleich zu den anderen in dieser Arbeit untersuchten Alternativmethoden (Kalkaneus-BUA-Z-Score= 75%, Tibia-SOS-Z-Score= 81%, Radius-SOS-Z-Score= 76%, MCI-DXR-Z-Score= 73%, Gesamt-pQCT-Z-Score= 80%, Trabekulär-pQCT-Z-Score= 75%).

Anhand dieser Ergebnisse wird deutlich, dass das Tibia-Radius-Ultraschallverfahren im Vergleich zur Standardmethode eine sehr geringe Validität im Hinblick auf die Erkennung kritischer Knochendichtewerte aufweist (*Levine et al. 2002, Sundberg et al. 1998*). Die validesten Messparameter im Vergleich zum Goldstandardverfahren der DXA waren der DXR-BMD-Z-Score (trotz seiner nur 56%-igen Sensitivität) sowie der DXR-MCI-Z-Score der Digitalen Radiogrammetrie. Auch Sensitivität und Spezifität des Kalkaneus-Ultraschallverfahrens bzw. des peripheren Quantitativen CT zeigen im Verhältnis eine gute Validität.

7 Schlussfolgerung

Ziel dieser Arbeit war es, alternative Möglichkeiten der quantitativen, nicht-invasiven Knochendichtebeurteilung neben dem Goldstandardverfahren der DXA aufzuzeigen und Übereinstimmungen bzw. Unterschiede zwischen den Methoden anhand eines pädiatrischen Patientenkollektives mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen festzustellen.

Wie die vorliegende Untersuchung der vier Alternativmethoden (Quantitativer Ultraschall am Kalkaneus, an Radius und Tibia, Digitale Radiogrammetrie, pQCT) hinsichtlich Korrelation, Präzision und Validität gezeigt hat, kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt auf die DXA als Standardmessverfahren zur Beurteilung einer verminderten Knochendichte nicht verzichtet werden. Die Digitale Radiogrammetrie, das pQCT und das quantitative Kalkaneus-Ultraschallverfahren konnten verminderte Knochendichteparameter der Patienten mit CED im Vergleich zu Referenzwerten Gesunder feststellen.

Signifikante Beeinflussungen der gemessenen Knochendichteparameter durch krankheitsspezifische Faktoren wie Erkrankungsdauer, Erkrankungstyp (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa) oder eine knochenbeeinflussende Therapie z.B. durch Kortikosteroide konnten nur vereinzelt durch die angewandten Methoden ermittelt werden.

Die größte Übereinstimmung mit dem Goldstandardverfahren (bezüglich Korrelation, Spezifität und Sensitivität) zeigten die Digitale Radiogrammetrie und das pQCT. Dabei handelt es sich zwar um radiologische Verfahren, allerdings sind diese aufgrund ihrer geringen Strahlenbelastung durchaus geeignet, auch bei Kindern angewendet zu werden. Die vom Untersucher unabhängige, einfache Handhabung der Digitalen Radiogrammetrie ist dabei dem Verfahren des pQCT sowie der DXA überlegen. Nachteilig für die Messungen mittels DXR sind jedoch die lokal begrenzte Bestimmung der Knochendichte an den Metakarpalia und die notwendige Röntgenaufnahme einer Hand.

Der große Vorteil der Ultraschallmethoden ist neben ihrer Strahlungsfreiheit und den geringen Kosten ihre Transportabilität, die einen dezentralen Einsatz ermöglichen. Zudem eignen sie sich aufgrund ihrer einfachen Bedienung zur kurzzeitigen, regelmäßigen Knochendichteüberprüfung bei Kindern (*Fries et al. 1998*). Allerdings verfügen sie, vor allem das Tibia-Radius-Ultraschallgerät, über eine nur geringe Sensitivität, Spezifität und einen negativen Vorhersagewert, welche sie

insbesondere zur Diagnostizierung einer sekundären Osteoporose ungeeignet erscheinen lässt (*Salamone et al. 1994, von Tirpitz et al. 2003a*). Daher ist zur Sicherstellung der Diagnose und zur Beobachtung der Knochendichte während medikamentöser Therapien eine Untersuchung mit dem Goldstandardverfahren der DXA unumgänglich.

Zusammenfassend betrachtet erscheint eine Messkombination aus Goldstandard- und peripheren Verfahren als angebracht, wobei die radiologischen Verfahren aufgrund ihrer Sensitivität, Spezifität und Korrelation mit dem Goldstandardverfahren den Ultraschallverfahren überlegen sind. Dabei ist die Digitale Radiogrammetrie insbesondere für die Pädiatrie eine sinnvolle Alternative, da für die Knochendichteanalyse bereits vorliegende Röntgenaufnahmen verwendet werden können, die aufgrund anderer Indikationen (z.B. Knochenaltersbestimmung) vor allem bei Kindern und Jugendlichen angefertigt wurden.

8 Literatur- und Quellenverzeichnis

- **Adams JE. (1997):** Single and dual energy X-ray absorptiometry.
Eur. Radiol.; 7 (Suppl. 2): S20-S31
- **Adler G, Reinshagen M. (2003):** Extraintestinale Manifestationen.
Zeitschrift für Gastroenterologie; 41: 54-61
- **Ahmed SF, Horrocks IA, Patterson T, Zaidi S, Ling SC, McGrogan P, Weaver LT. (2004):** Bone Mineral Assessment by Dual Energy X-ray Absorptiometry in Children With Inflammatory Bowel Disease: Evaluation by Age or Bone Area.
Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition; 28: 276-281
- **Arabi A, Nabulsi M, Maalouf J, Choucrair M, Khalifé H, Vieth R, Fuleihan GEH. (2004):** Bone Mineral density by age, gender, pubertal stages and socioeconomic status in healthy Lebanese children and adolescents.
Bone; 35: 1169-1179
- **Barkmann R, Kantorovich E, Singal C, Hans D, Heller M, Glüer CC. (2000):** A New Method for Quantitative Ultrasound Measurements at Multiple Skeletal Sites.
Journal of Clinical Densitometry; Vol. 3, No. 1: 1-7
- **Baron S, Turck D, Leplat C. , Merle V, Gower-Rousseau C, Marti R, Yzet T, Lerebours E, Dupas JL, Bebeugny S, Salomez JL, Cortot A, Colombel JF. (2005):** Environmental risk factors in paediatric inflammatory bowel diseases: a population based case control study.
Gut.; 54 (3): 357-63
- **Bauss F, Graham R, Russell G. (2004):** Ibondronate in osteoporosis: preclinical data and rationale for intermittent dosing.
Osteoporosis International; 15: 423-433
- **Baxter-Jones ADG, Mirwald RL, McKai HA, Bailey DA. (2003):** A longitudinal analysis of sex differences in bone mineral accrual in healthy 8-19-year-old boys and girls.
Analysis of Human Biology; Vol. 30, No. 2: 160-175
- **Bayer M, Kutílek Š. (1997):** Ultrasound Transmission Through the Os Calcis in Children: Which Side Should We Measure?
Calcified Tissue International; 61: 441-442
- **Becher B. (2001):** Grundlegendes zur Osteoporose und der Bedeutung von Calcium, Vitamin D und K in Prophylaxe und Therapie.
EHK; 19:648-654
- **Behrens R, Amrhein B, Buderus S, Keller KM. (2001):** Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen im Kindes- und Jugendalter.
1. Auflage. Bremen: Uni-Med Verlag

- **Benner KU. (2000):** Gesundheit und Medizin heute.
3. Auflage. Augsburg: Weltbild Verlag GmbH: 597
- **Ben-Shlomo A, Hagag P, Evans S, Weiss M. (2001):** Early postmenopausal bone loss in hyperthyroidism.
Maturitas; 39: 19-27
- **Bernstein CN, Blanchard JF, Leslie W, Wajda A; Yu BN. (2000):** The Incidence of Fracture among Patients with Inflammatory Bowel Disease.
Annals of Internal Medicine; Vol. 133, No. 10: 795-799
- **Bischoff SC, Manns MP. (2005):** Probiotika, Präbiotika und Synbiotika.
Deutsches Ärzteblatt; Jg. 102, Heft 11: B630-B637
- **Bjarnason I, Macpherson A, Mackintosh C, Buxton-Thomas M, Forgacs I, Moniz C. (1997):** Reduced bone density in patients with inflammatory bowel disease.
Gut.; 40 (2): 228-33
- **Black DM, Palermo L, Sørensen T, Jørgensen JT, Lewis C, Tylavsky F, Wallace R, Harris E, Cummings SR. (2001):** A Normative Reference Database Study for Pronosco X-posure System.
Journal of Clinical Densitometry; Vol. 4, No. 1: 5-12
- **Blake GM, Fogelman I. (2002):** Dual energy X-Ray Absorptiometry and Its Clinical Applications.
Seminars in Musculoskeletal Radiology; Vol. 6, No. 3: 207-217
- **Boot AM, Bouquet J, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SM. (1998):** Bone mineral density and nutritional status in children with chronic inflammatory bowel disease.
Gut.; 42 (2); 188-94
- **Bouxsein ML, Palermo L, Yeung C, Black DM. (2002):** Digital X-ray Radiogrammetry Predicts Hip, Wrist and Vertebral Fracture Risk in Elderly Women: A Prospective Analysis from the Study of Osteoporotic Fractures.
Osteoporosis International; 13: 358-365
- **Braun J, Buttgereit F, Felsenberg D, Sieper J. (2001):** Pathogenese und Therapie der Steroid-induzierten Osteoporose.
Zeitschrift für Rheumatologie; 60: 100-103
- **Bronner MP. (2004):** Granulomatous appendicitis and the appendix in idiopathic inflammatory bowel disease.
Semin. Diagn Pathol.; 21 (3): 98-107
- **Çakir B, Odabasi E, Turan M, Güler S, Kutlu M. (2002):** Sekundary Osteoporosis in Women. A retrospective analysis.
Arch Gynecol Obstet; 266: 214-217
- **Cardenas JL, Revilla M, Hernández ER, Aguado F, Villa LF, Rico H. (1997):** Comparison of Three Bone Densitometry Methods in Osteoporotic Women.
Calcified Tissue International; 61: 358-361

- **Chiodini I**, Carnevale V, Torlontano M, Fusilli S, Guglielmi G, Pileri M, Modoni S, Di Giorgio A, Liuzzo A, Minisola S, Cammisa M, Trischitta V, Scillitani A. **(1998)**: Alterations of Bone turnover and bone Mass at Different Skelatal Sites due to Pure Glucocorticoid Excess: Study in Eumenorrheic Patients with Cushing's Syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism; Vol. 83, No. 6: 1863- 1867
- **Cromer BA**, Binkovitz I, Ziegler J, Harvey R, Debanne SM. **(2004)**: Reference values for bone mineral density in 12- to 18-year-old girls categorized by weight, race, and age. *Pediatr. Radiol.*; 34: 787-792
- **de Jong DJ**, Mannaerts L, van Rossum LG, Cortsens FH, Naber AH. **(2003)**: Longitudinal study of bone mineral density in patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci.*; 48 (7): 1355-9
- **Dinca M**, Fries W, Luisetto G, Peccolo F, Bottega F, Leone L, Naccarato R, Martin A. **(1999)**: Evolution of osteopenia in inflammatory bowel disease. *American Journal of Gastroenterology*; 94 (5): 1292-7
- **Eghbali-Fatourehchi G**, Khosla S, Sanyal A, Boyle WJ, Lacey DL, Riggs L. **(2003)**: Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women. *The Journal of Clinical Investigation*; Vol. 111, No. 8: 1221-1230
- **Falcini F**, Bindi G, Ermini M, Galluzzi F, Poggi G, Rossi S, Masi L, Cimaz R, Brandi ML. **(2000)**: Comparision of Quantitative Calcaneal Ultrasound and Dual Energy X-ray Absorptiometry in the evaluation of Osteoporotic Risk in Children with Chronic Rheumatic Diseases. *Calcified Tissue International*; 67: 19-23
- **Felsenberg D, Gowin W.** **(1999)**: Knochendichtemessung mit Zwei-Spektren-Methoden. *Der Radiologe*; 39: 186-193
- **Felsenberg D, Glüer C.** **(2001)**: Bildgebende Verfahren, Knochendichtemessung und quantitativer Ultraschall. *Aktuelle Rheumatologie*; 26: 106-114
- **Fleig WE.** **(2003)**: Remissionserhaltung. *Zeitschrift für Gastroenterologie*; 41: 36-42
- **Foldes AJ**, Rimon A, Keinan DD, Popovtzer MM. **(1996)**: Quantitative ultrasound of the tibia: a novel approach for assessment of bone status. *Bone*; 17 (4): 363-7
- **Formica CA**, Nieves JW, Cosman F, Garrett P, Lindsay R. **(1998)**:Comparative Assessment of Bone Mineral Measurements using Dual X-ray Absorptiometry and Peripheral Quantitative Coputed Tomography. *Osteoporosis International*; 8: 460-467

- **Fournier B**, Chappard C, Roux C, Berge G, Laugier P. **(1997)**: Quantitative Ultrasound imaging at the calcaneus using an automatic region of interest. Osteoporosis International; 7 (4): 363-9
- **Fries W**, Dinca M, Luisetto G, Peccolo F, Bottega F, Martin A. **(1998)**: Calcaneal ultrasound bone densitometry in inflammatory bowel disease – a comparison with double x-ray densitometry of the lumbar spine. American Journal of Gastroenterology; 93 (12); 2339-44
- **Frost ML**, Blake GM, Fogelman I. **(2000)**: Can the WHO Criteria for Diagnosing Osteoporosis be Applied to Calcaneal Quantitative Ultrasound? Osteoporosis International 2000; 11: 321-330
- **Frost ML**, Blake GM, Fogelman I. **(2001)**: Changes in QUS and BMD Measurements with Antiresorptive Therapie: A Two-Year Longitudinal Study. Calcified Tissue International; 69: 138-146
- **Frost HM**, Schneider P, Schneider R. **(2002)**: Behandlungsbedürftige Osteoporose oder physiologische Osteopenie? Deutsche Medizinische Wochenschrift; 127: 2570-2574
- **Fujita T**, Fujii Y, Goto B. **(1999)**: Measurement of Forearm Bone in Children by Peripheral Computed Tomography. Calcified Tissue International; 64: 34-39
- **Gärtner R**. **(2001)**: Osteodensitometrie bei Osteoporose – zur Diagnose nicht ausreichend. Deutsche Medizinische Wochenschrift; 126: 799-800
- **Gilsanz V**. **(1998)**: Bone density in children: a review of the available techniques and indications. European Journal of Radiology; 26 (2): 177-82
- **Glüer CC**, Wu CY, Genant HK. **(1993)**: Broadband ultrasound attenuation signals depend on trabecular orientation: an in vitro study. Osteoporosis International; 3 (4): 185-91
- **Glüer CC**, Barkmann R, Heller M. **(1999)**: Quantitativer Ultraschall. Der Radiologe; 39: 213-221
- **Gnudi S**, Ripamonti C, Malavolta N. **(2002)**: Quantitative Ultrasound and Bone Densitometry to Evaluate the Risk of Nonspine Fractures: A Prospective Study. Osteoporosis International; 11: 518-523
- **Graafmans WC**, van Lingen A, Ooms ME, Bezemer PD, Lips P. **(1996)**: Ultrasound measurements in the calcaneus: precision and its relation with bone mineral density of the heel, hip, and lumbar spine. Bone; 19 (2): 97-100

- **Grampp S**, Lang P, Jergas M, Glüer CC, Mathur A, Engelke K, Genant HK. **(1995)**: Assessment of the skeletal status by peripheral quantitative computed tomography of the forearm: short-term in vivo and comparison to dual X-ray absorptiometry. Journal of Bone and Mineral Research; 10 (10): 1566-76
- **Greulich WW, Pyle SI. (1959)**: Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. Stanford University Press, Stanford
- **Habtezion A**, Silverberg MS, Parkes R, Mikolainis S, Steinhart AH. **(2002)**: Risk Factors for Low Bone Density in Crohn's Disease. Inflammatory Bowel Diseases; 8 (2): 87-92
- **Hadji P**, Kalder M, Meyer-Wittkopf M, Gottschalk M, Münstedt K, Hars O, Schulz KD. **(2001)**: Quantitative Ultrasonometrie (QUS) am Os calcaneus bei Frauen. Erstellung eines deutschen Referenzkollektives. Geburtshilfe und Frauenheilkunde; 61: 70-74
- **Hadji P**, Rabe T, Ortmann O, Mueck AO, von Holst T, Emons G, Schulz KD. **(2002)**: Möglichkeiten und Grenzen der Osteoporoseprävention durch Östrogene und Gestagene. Geburtshilfe und Frauenheilkunde; 62: 436-445
- **Hans D**, Srivastav SK, Singal C, Barkmann R, Njeh CF, Kantorovich E, Glüer CC, Genant HK. **(1999)**: Does Combining the Result from Multiple Bone Sites Measured by a New Quantitative Ultrasound Device Improve Discrimination of Hip Fracture? Journal of Bone and Mineral Research; Vol. 14, No. 4: 644-651
- **Harpavat M, Keljo DJ. (2003)**: Perspectives on Osteoporosis in Inflammatory Bowel Disease. Pediatric Gastroenterology; Vol. 5, No. 3: 225-232
- **Heckman GA**, Papaioannou A, Sebaldt RJ, Ioannidis G, Petrie A, Goldsmith C, Adachi JD. **(2002)**: Effect of Vitamin D on bone mineral density of elderly patients with osteoporosis responding poorly to bisphosphonates. BMC Musculoskeletal Disorders; 3: 1-6
- **Heilmann P**, Wüster Chr, Prolingheuer M, Götz M, Ziegler R. **(1998)**: Measurement of Forearm Bone Mineral Density: Comparison of Precision of Five Different Instruments. Calcified Tissue International; 62: 383-387
- **Hennigs T**, Arabmotlagh M, Schwarz A, Zichner L. **(2002)**: Dosisabhängige Prophylaxe des frühen periprothetischen Knochenschwunds durch Alendronat. Zeitschrift für Orthopädie; 140: 42-47
- **Henderson RC. (1997)**: The correlation between dual-energy X-ray absorptiometry measures of bone density in the proximal femur and lumbar spine of children. Skeletal Radiology; 26: 544-547

- **Henry YM**, Fatayerji D, Eastell R. **(2004)**: Attainment of peak bone mass at the lumbar spine, femoral neck and radius in men and women: relative contributions of bone size and volumetric bone mineral density.
Osteoporosis International; 15: 263-273
- **Hofbauer L. (1999)**: Osteoprotegerin ligand and osteoprotegerin: novel implications for osteoclast biology and bone metabolism.
European Journal of Endocrinology; 141: 195-210
- **Hoffmann J, Zeitz M. (2003)**: Chronisch-aktiver Morbus Crohn.
Zeitschrift für Gastroenterologie; 41: 31-35
- **Hoffmann JC**, Kroesen AJ, Klump B., Hrsg. **(2004)a**: Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Das CED-Handbuch für Klinik und Praxis.
Stuttgart: Georg Thieme Verlag: 22-44 u. 206-221
- **Hoffmann J, Zeitz M, Bischoff SC et al. (2004)b**: Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa: Ergebnisse einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen zusammen mit dem Kompetenznetz chronisch entzündlicher Darmerkrankungen.
Zeitschrift für Gastroenterologie; 42: 979-983
- **Hudelmaier M**, Kuhn V, Lochmüller EM, Well H, Priemel M, Link TM, Eckstein F. **(2004)**: Can geometry-based parameters from pQCT and material parameters from quantitative ultrasound (QUS) improve the prediction of radial bone strength over that by bone mass (DXA)?
Osteoporosis International; 15: 375-381
- **Hung VWY**, Qin L, Au SK, Choy WY, Leung KS, Leung PC, Cheng JCY. **(2004)**: Correlations of calcaneal QUS with pQCT measurements at distal tibia and non-weight-bearing distal radius.
Journal of Bone and Mineral Metabolism; 22: 486-490
- **Ikeda Y, Iki M. (2004)**: Precision control and seasonal variations in Quantitative ultrasound measurement of the calcaneus.
Journal of Bone and Mineral Metabolism; 22: 588-593
- **Ito M**, Nishida A, Uetani, M, Hayashi K. **(2001)**: Osteoporosis in the Japanese Population.
Seminars in Musculoskeletal Radiology; Vol. 5, No. 2: 121-126
- **Jahnsen J**, Falch JA, Mowinckel P, Aadland E. **(2004)**: Bone Mineral Density in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Population Based Prospective Two-Year Follow-Up Study.
Scandinavian Journal of Gastroenterology; 29: 145-153
- **Javaid MK**, McCrudden PR, Taylor P, Petley GW, Stroud M, Fine DR, Cooper C, Arden NK. **(2001)**: Comparison of Calcaneal Ultrasound and DXA to Assess the Risk of Corticosteroid-Induced Osteoporosis: A Cross-sectional Study.
Osteoporosis International; 12: 788-793

- **Jørgensen JT**, Andersen PB, Rosholm A, Hannover Bjarnason N. **(2000)**: Digital X-Ray radiogrammetry: a new appendicular bone densitometric method with high precision.
Clinical Physiology; 20,5: 330-335
- **Kann PH, Gromnica-Ihle E.** **(2001)**: Bisphosphonate in der Therapie der Osteoporose.
Aktuelle Rheumatologie; 26: 195-204
- **Karlinger K**, Gyorke T, Mako E, Mester A, Tarjan Z. **(2000)**: The epidemiology and the pathogenesis of inflammatory bowel disease.
European Journal of Radiology; 35 (3): 154-67
- **Kauffmann GW**, Moser E, Sauer R. **(2001)**: Radiologie.
2. erweit. Auflage. München, Jena: Urban & Fischer-Verlag: 31-243
- **Keller KM**, Weitzel D, Lörcher U. **(2004)**: Diagnostik der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen.
Monatsschrift Kinderheilkunde; 152: 122-132
- **Kirchgatter A**, Wenzl HH, Aschl G, Stadtler B, Hinterleitner TA, Petritsch W, Knoflach P. **(2002)**: Examination, Prevention and Treatment of Osteoporosis in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Recommendations and Reality.
Acta Medica Austriaca; Heft 4: 120-123
- **Klaus J**, Armbrecht G, Steinkamp M, Brückel J, Rieber A, Adler G, Reinshagen M, Felsenberg D, von Tirpitz C. **(2002)**: High prevalence of osteoporotic vertebral fractures in patients with Crohn's disease.
Gut.; 51: 654-658
- **Knapp KM**, Blake GM, Spector TD, Fogelman I. **(2001)**: Multisite Quantitative Ultrasound: Precision, Age- and Menopause-related Changes, Fractures Discrimination, and T-Score Equivalence with Dual-Energy X-ray Absorptiometry.
Osteoporosis International; 12: 456-464
- **Kudlacek S**, Leidig-Bruckner G, Scharla SH, Pfeilschifter J, Kruse HP, Keck E, Willvonseder R. **(2001)**: Zur Prävention der Osteoporose.
Deutsche medizinische Wochenschrift; 126: 793-797
- **Langenbeck U.** **(2005)**: Erb- und Umweltfaktoren in der Entstehung der Osteoporose.
Deutsches Ärzteblatt; Jg. 102, Heft 10: B555-B562
- **Lequin MH**, van Rijn RR, Robben SGF, Hop WC, van Kuijk C. **(2000)**: Normal Values for Tibial Quantitative Ultrasonometry in Caucasian Children and Adolescents (Aged 6 to 19 Years).
Calcified Tissue International; 67: 101-105
- **Lequin MH**, van Rijn RR, Robben SGF, van Leeuwen WJ, Hop WC, van Kuijk C. **(2001)**: Quantitative Tibial Ultrasonometry Versus Radiographic Phalangeal Absorptiometry in a Caucasian Pediatric Population.
Calcified Tissue International; 68: 323-329

- **Lettgen B**, Neudorf U, Hosse R, Peters S, Reiners C. **(1996)**: Knochendichte bei Kindern und Jugendlichen mit rheumatischen Erkrankungen. Vorläufige Ergebnisse einer selektiven Messung von Spongiosa und Kortikalis mittels peripherer Computertomographie. Klinische Pädiatrie; 208: 147-117
- **Levine A**, Mishna L, Ballin A, Givoni S, Dinari G, Hartman C, Shamir R. **(2002)**: Use of Quantitative Ultrasound to Assess Osteopenia in Children With Crohn Disease. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2002; 35: 169-172
- **Li J**, Sarosi I, Yan X-Q, Morony S, Capparelli C, Tan H-L, McCabe S, Elliot R, Scully S, Van G, Kaufman S, Juan S-C, Sun Y, Tarpley J, Martin L, Christensen K, McCabe J, Kostenuik P, Hsu H, Fletcher F, Dunstan CR, Lacey L, Boyle WJ. **(2000)**: RANK is the intrinsic hematopoietic cell surface receptor that controls osteoclastogenesis and regulation of bone mass and calcium metabolism. Proc Natl Acad Sci USA; 97 (4): 1566-1571
- **Lill H**, Hepp P, Gowin W, Oestmann JW, Korner J, Haas NP, Josten C, Duda GN. **(2002)**: Alters- und geschlechtsabhängige Knochenmineraldichteverteilung und mechanische Eigenschaften des proximalen Humerus. RöFo; 174: 1544-1550
- **Lin JC**, Amling M, Newitt DC, Selby K, Srivastav SK, Delling G, Genant HK, Majumdar S. **(1998)**: Heterogeneity of Trabekular Bone Structure in the Calcaneus Using Magnetic Resonance Imaging. Osteoporosis International; 8: 16-28
- **Link MT**. **(2002)**: Magnetresonanztomographie in der Diagnostik der Osteoporose. Aktuelle Rheumatologie; 27: 341-346
- **Lochmüller E-M**, Miller P, Bürklein D, Wehr U, Rambeck W, Eckstein F. **(2000)**: In Situ Femoral Dual-Energy X-ray Absorptiometry Related to Ash Weight, Bone Size and Density, and its Relationship with Mechanical Failure loads of the Proximal Failure. Osteoporosis International; 11: 361-367
- **Lochmüller E-M, Link TM**. **(2004)**: Verfahren der quantitativen Knochenmessung in der Vorhersage des individuellen Frakturrisikos – Übersicht und neue Befunde. Geburtshilfe und Frauenheilkunde; 64: 359-374
- **Löffler G, Petrides PE**. **(1998)**: Biochemie und Pathobiochemie. 6. korrigierte Auflage. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag: 749-752
- **Malich A**, Freesmeyer MG, Mentzel HJ, Sauner D, Böttcher J, Petrovitch A, Behrendt W, Kaiser WA. **(2003)a**: Normative values of bone parameters of children and adolescents using digital computer-assisted radiogrammetry (DXR). Journal of Clinical Densitometry; 6 (2): 103-112
- **Malich A**, Mainz J, John S, Vogt S, Beyermann H, Mentzel H-J, Wünsche K, Zintl F, Kaiser WA. **(2003)b**: Erste Ergebnisse der ultraschallbasierten Bestimmung der Schallabsorption und Schallgeschwindigkeit bei Kindern mit Asthma bronchiale. RöFo; 175: 366-373

- **Matthes H. (2003):** Komplementäre Therapien.
Zeitschrift für Gastroenterologie; 41:52-53

- **Maynard LM, Guo SS, Chumlea WC, Roche AF, Wisemandle WA, Zeller CM, Towne B, Siervogel RM. (1998):** Total-body and regional bone mineral content and areal bone mineral density in children aged 8-18y: the Fels Longitudinal Study.
Am J Clin Nutr.; 68(5): 1111-7

- **McGovern DP, Hysi P, Ahmed T, van Heel DA, Moffatt MF, Carey A, Cookson WO, Jewell DP. (2005):** Association between a complex insertion,deletion polymorphism in NOD1(CARD4) and susceptibility to inflammatory bowel disease.
Hum Mol Genet; 14 (10): 1245-50

- **Mentzel HJ, John U, Boettcher J, Malich A, Pfeil A, Vollandt R, Misselwitz J, Kaiser WA. (2005)a:** Evaluation of bone-mineral density by digital X-ray radiogrammetry (DXR) in pediatric renal transplant recipients.
Pediatric Radiology; 35: 489-494

- **Mentzel HJ, Wünsche K, Malich A, Boettcher J, Vogt S, Kaiser WA. (2005)b:** The effect of sports activities in children and adolescents on the calcaneus – an investigation with quantitative ultrasound.
Röfo; 177: 524-529

- **Minne HW, Pfeifer M. (2003):** Diagnostik und Therapie der postmenopausalen Osteoporose.
Der Klinikarzt; 32: 156-162

- **Mittermayer V, Müller V, Raspe H. (2003):** Diagnostik, Prävention und Therapie der glukokortikoidinduzierten Osteoporose.
Der Klinikarzt; 32 (5)

- **Mohr A, Barkmann R, Mohr C, Römer FW, Schmidt C, Heller M, Glüer C-C. (2004):** Quantitativer Ultraschall zur Osteoporosediagnostik.
RöFo; 176: 610-617

- **Moilanen P, Nicholson PHF, Kärkkäinen T, Wang Q, Timonen J, Cheng S. (2003):** Assessment of the Tibia using ultrasound guided waves in pubertal girls.
Osteoporosis International; 14: 1020-1027

- **Moser G. (2003):** Leitlinien der DGVS: Psychosomatik.
Zeitschrift für Gastroenterologie; 41: 50-51

- **Mughal MZ, Langton CM, Utretch G, Morrison J, Specker BL. (1996):** Comparison between broad-band ultrasound attenuation of the calcaneum and total body mineral density in children.
Acta Paediatrica; 85 (6): 663-5

- **Mudter J, Neurath MF. (2003):** Die Rolle von Zytokinen in der Pathogenese und Therapie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen.
Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz; 46: 217-224

- **Neu CM**, Manz F, Rauch F, Merkel A, Schoenau E. **(2001)**: Bone Densities and Bone Size at the Distal Radius in Healthy Children and Adolescents: A Study Using Peripheral Quantitative Computed Tomography. Bone; Volume 28, Number 2: 227-232
- **Niedhart C**, Braun K, Graf Stenbock-Fermor N, Bours F, Schneider P, Zilkens KW, Niethard FU. **(2003)**: Wert der quantitativen Computertomographie (pQCT) in der Osteoporosediagnostik. Zeitschrift für Orthopädie; 141: 135-142
- **Njeh CF**, Hans D, Wu C, Kantorovitch E, Sister M, Fuerst T, Genant HK. **(1999)**: An in vitro investigation of the dependence on sample thickness of the speed of sound along the specimen. Medical Engineering & Physics; 21: 651-659
- **Ochsenkühn T**, Sackmann M, Göke B. **(2003)**: Chronisch entzündliche Darmerkrankungen – Kritische Diskussion von Ätiologie, Pathogenese, Diagnostik und Therapie. Der Radiologe; 43: 1-8
- **Ohkusa T**, Nomura T, Sato N. **(2004)**: The Role of Bacterial Infection in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. Internal Medicine; Vol. 43, No. 7; 534-539
- **Patel R**, Blake GM, Rymer J, Fogelman I. **(2000)**: Long-term Precision of DXA Scanning Assessed over seven Years in Forty Postmenopausal Women. Osteoporosis International; 11: 68-75
- **Patschan D, Buttgerit F.** **(2001)**: Pathophysiologie von medikamentös induzierten Osteoporosen und Osteoporose bei entzündlich rheumatischen Systemerkrankungen. Aktuelle Rheumatologie; 26: 95-100
- **Pierer M**, Krause C, Häntzschel H. **(2002)**: Extraintestinale Manifestationen chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen. Zeitschrift für Gastroenterologie; 40: 92- 94
- **Pietschmann P, Peterlik M.** **(1999)**: Pathophysiologie und Therapie der Osteoporose. Der Radiologe; 39: 228-234
- **Prevrhal S**, Fuerst T, Fan B, Njeh C, Hans D, Uffmann M, Srivastav S, Genant HK. **(2001)**: Quantitative Ultrasound of the Tibia Depends on Both Cortical Density and Thickness. Osteoporosis International; 12: 28-34
- **Pollähne W, Minne HW.** **(2001)**: Epidemiologie, Diagnostik und klinisches Bild der Osteoporose. Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz; 44: 32-36
- **Putz R, Pabst R**, Hrsg. **(2000)**: Sobotta. Atlas der Anatomie. 21. Auflage. München, Jena: Urban & Fischer-Verlag: 284

- **Raithel M**, Weidenhiller M, Schwab D, Müller S, Hahn EG. **(2001)**: Klinik und Pathologie von Dysplasien bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen: aktuelle Empfehlungen zur Dysplasieüberwachung.
Zeitschrift für Gastroenterologie; 39: 861-875

- **Reffitt DM**, Meenan J, Sanderson JD, Jugdaohsingh R, Powell JJ, Thompson PH. **(2003)**: Bone density improves with disease remission in patients with inflammatory bowel disease.
European Journal of Gastroenterology & Hepatology; 15: 1267-1273

- **Regueiro M**, Kip KE, Cheung O, Hegazi RA, Plevy S. **(2005)**: Cigarette smoking and age at diagnosis of inflammatory bowel disease.
Inflammatory Bowel Disease; 11 (1): 42-7

- **Reinshagen M**, Hoffmann JC, Zeitz M. **(2004)**: Kommentar zu „Immunsuppressiva in der Therapie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen“.
Zeitschrift für Gastroenterologie; 42: 1046-1047

- **Renz-Polster H, Braun J.**, Hrsg. **(2001)**: Basislehrbuch Innere Medizin.
2. korrigierte Auflage. München, Jena: Urban & Fischer-Verlag: 573-581 u. 731-734

- **Robinson RJ**, al-Azzawi F, Iqbal SJ, Kryswcki T, Almond L, Abrams K, Mayberry JF. **(1998)**: Osteoporosis and determinant of bone density in patients with Crohn's disease.
Dig Dis Sci.; 43 (11): 2500-6

- **Rogler G, Schölmerich J.** **(2004)**: Extraintestinale Manifestationen bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen.
Coloproctology 26; Nr. 3: 152-162

- **Rosholm A**, Hyldstrup L, Bæksgaard L, Grunkin M, Thodberg HH. **(2001)**: Estimation of Bone Mineral Density by Digital-X-ray Radiogrammetry: Theoretical Background and Clinical Testing.
Osteoporosis International; 12: 961-969

- **Roznowski AB, Dignass A.** (2001): Remissionserhaltung bei Morbus Crohn mit Methotrexat – eine placebokontrollierte Untersuchung.
Zeitschrift für Gastroenterologie; 39: 265-267

- **Salamone LM**, Krall EA, Harris S, Dawson-Hughes B. **(1994)**: Comparison of broadband ultrasound attenuation to single X-ray absorptiometry measurements at the calcaneus in postmenopausal women.
Calcified Tissue International, 54 (2): 87-90

- **Scheer, K**, Kratzsch J, Deutscher J, Gelbrich G, Borte G, Kiess W. **(2004)**: Knochenstoffwechsel bei 53 Kindern und Jugendlichen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen.
Klinische Pädiatrie; 216: 62-66

- **Schiebler TH**, Schmidt W, Zilles K, Hrsg. **(1997)**: Anatomie.
7. Auflage. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag: 65-70 u. 133-138

- **Schölmerich J, Stange EF. (2001):** Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Der Internist 2004; 42: 533-543
- **Schölmerich, J. (2002):** Ätiologie und molekulare Pathogenese des Morbus Crohn. Zeitschrift für Gastroenterologie; 40:68-70
- **Schölmerich J. (2003):** Akuter Schub. Zeitschrift für Gastroenterologie; 41: 27-30
- **Schönau E. (1998):** Problems of bone analysis in childhood and adolescence. Pediatr Nephrol; 12: 420-429
- **Schönau E. (2004):** The peak bone mass concept: is it still relevant? Pediatr Nephrol; 19: 825-831
- **Schoon EJ, van Nunen AB, Wouters RS, Stockbrugger RW, RusselMG. (2000):** Osteopenia and Osteoporosis in Crohn's disease: prevalence in a Dutch population-based cohort. Scandinavian Journal of Gastroenterology Suppl.; 232: 43-7
- **Schreiber S, Fölsch UR. (2003):** Klinische Diagnostik, Klassifikation. Zeitung für Gastroenterologie; 41: 21-23
- **Schürmann G, Brüwer M, Klotz A, Schmid KW, Senninger N, Zimmer KP. (1999):** Transepithelial transport processes at the intestinal mucosa in inflammatory bowel disease. International Journal of Colorectal Disease; 14: 41-46
- **Schütze N, Ebert R, Paunescu K, Jakob F. (2003):** Genetik der Osteoporose. Deutsche Medizinische Wochenschrift; 128: 1609-1614
- **Semeao EJ, Stallings VA, Peck SN, Piccoli DA. (1997):** Vertebral compression fractures in pediatric patients with Crohn's disease. Gastroenterology; 112 (5): 1710-3
- **Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR. et al. (1997):** Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. Cell; 89 (2): 309-19
- **Stange EF. (2002):** Medikamentöse Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen: Was ist neu? Zeitschrift für Gastroenterologie; 40: 71-72
- **Staun M, Tjellesen L, Schaadt O, Jarnum S. (1997):** Bone mineral content in patients with Crohn's disease. A longitudinal study in patients with bowel resection. Scandinavian Journal of Gastroenterology; 32 (3): 226-32
- **Stein J. (2003):** Ernährung. Zeitschrift für Gastroenterologie; 41: 62-68
- **Steward A, Reid DM. (2002):** Quantitative Ultrasound in Osteoporosis. Seminars in Musuloskeletal Radiology; Volume 6, Number 3: 229-232

- **Sundberg M**, Gärdsell P, Johnell O, Ornstein E, Sernbo I. **(1998)**: Comparison of Quantitative Ultrasound Measurements in Calcaneus. Osteoporosis International; 8: 410-417
- **Testolin CG**, Rivkin T, Horlick M, Arbo J, Wang Z, Chiumello G, Heymsfiel SB. **(2000)**: Dual-energy X-ray absorptiometry: analysis of pediatric fat estimate errors due to tissue hydration effects. Journal of Applied Physiology; 89: 2365-2372
- **van der Sluis IM**, de Ridder MAJ, Boot AM, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SM. **(2002)**: Reference data for bone density and body composition measured with dual energy x ray absorptiometry in white children and young adults. Arch Dis Child; 87: 341-347
- **van Rijn RR**, van der Sluis IM, Lequin MH, Robben SG, de Muinck Keizer-Schrama SM, Hop WC, van Kuijk C. **(2000)**: Tibial quantitative ultrasound versus whole-body and lumbar spine DXA in a Dutch pediatric and adolescent population. Invest Radiol.; 35 (9): 548-52
- **van Rijn RR, van Kuijk C. (2002)**: Bone Densitometry in Children. Seminars in Musculoskeletal Radiology; Volume 6, Number 3: 233-239
- **van Rijn RR**, van der Sluis IM, Link TM, Grampp S, Guglielmi G, Imhof H, Glüer C, Adams JE, van Kuijk C. **(2003)**: Bone densitometry in children: a critical appraisal. Eur Radiol; 13: 700-710
- **van Rijn RR**, Grootfaam DS, Lequin MH, Boot AM, van Beek RD, Hop WCJ, van Kuijk C. **(2004)**: Digital Radiogrammetry of the Hand in a Pediatric and Adolescent Dutch Caucasian Population: Normative Data and Measurement in Children with Inflammatory Bowel Disease and Juvenile Chronic Arthritis. Calcified Tissue International; 74: 342-350
- **Venth RT (2002)**: Bewegungstherapie als Prophylaxe und Therapie bei Osteoporose. Zeitschrift für Gastroenterologie; 40: 562-567
- **Vignolo M**, Milani S, Imbimbo B, Naselli A, Di Battista E, Piaggio G, Leveratto L, Morreale G, Sardella ML, Corsini M. **(1991)**: Statural growth and skeletal maturation in prepubertal children treated with a third generation glucocorticoid (deflazacort) versus prednisone. An interim study. Clin Exp Rheumatol.; 9 Suppl 6: 41-5
- **Vogelsang H**, Granditsch G, Binder C, Herbst F, Moser G, Petritsch W, Knoflach P. **(2000)**: Konsensus der Arbeitsgruppe für chronisch-entzündliche Darmerkrankungen der ÖGGH zum Thema „Diagnostik und Therapie von chronisch-entzündliche Darmerkrankungen im Adoleszenzalter“. Zeitschrift für Gastroenterologie; 38: 791-794
- **von Herbay A. (1999)**: Histopathologische Diagnostik chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen. Der Pathologe; 20: 276-287

- **von Tirpitz C**, Klaus J, Steinkamp M, Mason R, Kratzer W, Adler G, Rieber A, Reinshagen M. **(2003)a**: Quantitative ultrasound of the proximal phalanges and dual-energy X-ray absorptiometry in Crohn's disease patients with osteopenia. Journal of Gastroenterology; 38: 238-243
- **von Tirpitz C**, Steder-Neukamm U, Glas K, Sander S, Ring C, Klaus J, Reinshagen M. **(2003)b**: Osteoporose bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen – Ergebnis einer Umfrage an Mitgliedern der Deutschen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa Vereinigung (DCCV). Zeitschrift für Gastroenterologie; 41: 1145-1150
- **Ward KA**, Cotton J, Adams JE. **(2003)**: A technical and clinical evaluation of digital X-ray radiogrammetry. Osteoporosis International; 14: 389-395
- **Weiss W**, Ben-Shlomo A, Hagag P, Ish-Shalom S. **(2000)a**: Discrimination of Proximal Hip Fracture by Quantitative Ultrasound Measurement at the Radius. Osteoporosis International; 11: 411-416
- **Weiss M**, Ben-Shlomo AB, Hagag P, Rapoport M. **(2000)b**: Reference Database for Bone Speed of Sound Measurement by a Novel Quantitative Multi-site Ultrasound Device. Osteoporosis International; 11: 688-696
- **Weiss M**, Ben Shlomo A, Hagag P, Rapoport M, Ish-Shalom M. **(2000)c**: Effect of estrogen replacement therapy on speed of sound at multiple skeletal sites. Maturitas; 35: 237-243
- **Wendt B**, Cornelius A, Otto R. **(1996)**: Osteoporosediagnostik mit Ultraschalldensitometrie am Kalkaneus. Der Radiologe; 36: 58-63
- **Winkler R**, Wittmer A, Heusermann U. **(2002)**: Das Karzinom beim M. Crohn. Zeitschrift für Gastroenterologie; 40: 569-576
- **Wünsche K**, Wünsche B, Fähnrich H, Mentzel HJ, Vogt S, Abendroth K, Kaiser WA. **(2000)**: Ultrasound Bone Densitometrie of the Os Calcis in Children and Adolescents. Calcified Tissue International; 67: 349-355
- **www.aerztezeitung.de 16.09.2005**;
Link: www.aerztezeitung.de/docs/2005/09/16/165a1202.asp?cat=/medizin/kinderkrankheiten
- **Zadik Z**, Price D, Diamond G. **(2003)**: Pediatric reference curves for multi-site quantitative ultrasound and its modulators. Osteoporosis International; 14: 857-862
- **Zanchetta JR**, Plotkin H, Alvarez Filgueira ML. **(1995)**: Bone mass in children: normative values for the 2-20-year-old population. Bone; 16 (4 Suppl): 393S-399S

9 Anhang

9.1 Kreuztabellen und Korrelation erkrankungs- und patientenspezifischer Charakteristika

9.1.1 Kreuztabellen

Tab. 9.1.1.a: Kreuztabelle Kalkaneus-BUA-Z-Score im Vergleich zum Goldstandard L1-L4-DXA-Z-Score

		Referenz: L1-L4-DXA-Z-Score		Gesamt
		normal	< -1 SD	
Kalkaneus-BUA-Z-Score	normal	4	12	16
	< -1 SD	0	4	4
Gesamt		4	16	20

Tab. 9.1.1.b: Kreuztabelle Kalkaneus-SOS-Z-Score im Vergleich zum Goldstandard L1-L4-DXA-Z-Score

		Referenz: L1-L4-DXA-Z-Score		Gesamt
		normal	< -1 SD	
Kalkaneus-SOS-Z-Score	normal	4	10	14
	< -1 SD	0	6	6
Gesamt		4	16	20

Tab. 9.1.1.c: Kreuztabelle Tibia-SOS-Z-Score im Vergleich zum Goldstandard L1-L4-DXA-Z-Score

		Referenz: L1-L4-DXA-Z-Score		Gesamt
		normal	< -1 SD	
Tibia-SOS-Z-Score	normal	3	13	16
	< -1 SD	1	2	3
Gesamt		4	15	19

Tab. 9.1.1.d: Kreuztabelle Radius-SOS-Z-Score im Vergleich zum Goldstandard L1-L4-DXA-Z-Score

		Referenz: L1-L4-DXA-Z-Score		Gesamt
		normal	< -1 SD	
Radius-SOS-Z-Score	normal	4	13	17
	< -1 SD	0	3	3
Gesamt		4	16	20

Tab. 9.1.1.e: Kreuztabelle DXR-MCI-Z-Score im Vergleich zum Goldstandard L1-L4-DXA-Z-Score

		Referenz: L1-L4-DXA-Z-Score		Gesamt
		normal	< -1 SD	
DXR-MCI-Z-Score	normal	4	11	15
	< -1 SD	0	5	5
Gesamt		4	16	20

Tab. 9.1.1.f: Kreuztabelle DXR-BMD-Z-Score im Vergleich zum Goldstandard L1-L4-DXA-Z-Score

		Referenz: L1-L4-DXA-Z-Score		Gesamt
		normal	< -1 SD	
DXR-BMD-Z-Score	normal	4	7	11
	< -1 SD	0	9	9
Gesamt		4	16	20

Tab. 9.1.1.g: Kreuztabelle Gesamt-pQCT-Z-Score im Vergleich zum Goldstandard L1-L4-DXA-Z-Score

		Referenz: L1-L4-DXA-Z-Score		Gesamt
		normal	< -1 SD	
Gesamt-pQCT-Z-Score	normal	2	8	10
	< -1 SD	2	8	10
Gesamt		4	16	20

Tab. 9.1.1.h: Kreuztabelle Trabekulär-pQCT-Z-Score im Vergleich zum Goldstandard L1-L4-DXA-Z-Score

		Referenz: L1-L4-DXA-Z-Score		Gesamt
		normal	< -1 SD	
Trabekulär-pQCT-Z-Score	normal	4	12	16
	< -1 SD	0	4	4
Gesamt		4	16	20

9.1.2 Korrelationen erkrankungs- und patientenspezifischer Charakteristika

Tab. 9.1.2: Korrelationen der erkrankungs- und patientenspezifischen Charakteristika mit Knochenlichtparametern und Z-Scores (*: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$)

	Erkrankungs- dauer [Monate]		Lebens- alter [Jahre]		Knochen- alter [Jahre]		Körper- größe [m]		Gewicht [kg]		BMI [kg,m ⁻²]	
	r	N	r	N	r	N	r	N	r	N	r	N
Kalkaneus-BUA	-0,080	45	0,296*	46	0,285	34	0,129	46	0,086	46	0,087	46
Kalkaneus-SOS	-0,150	45	-0,018	46	-0,097	34	-0,342*	46	-0,430*	46	-0,410**	46
Tibia-SOS	-0,070	31	0,013	31	0,060	24	-0,123	31	-0,095	31	-0,007	31
Radius-SOS	-0,030	32	0,382*	33	0,446*	26	0,230	33	0,237	33	0,175	33
DXR-MCI	0,020	33	0,639**	33	0,707**	31	0,574**	33	0,566**	33	0,479**	33
DXR-BMD	0,011	33	0,750**	33	0,858**	31	0,802**	33	0,787**	33	0,641**	33
L1-L4-DXA-BMD	0,278	38	0,473**	39	0,615**	28	0,574**	39	0,576**	39	0,474**	39
Femurhals-DXA-BMD	0,189	38	0,205	39	0,334	28	0,561**	39	0,608**	39	0,489**	39
Total-DXA-BMD	0,277	38	0,302	39	0,394*	28	0,618**	39	0,658**	39	0,527**	39
Ward-DXA-BMD	0,233	38	0,172	39	0,179	28	0,391*	39	0,480**	39	0,414**	39
Gesamt-pQCT-BMD	0,028	39	0,049	40	0,140	28	-0,095	40	0,016	40	0,106	40
Trabekulär-pQCT-BMD	0,059	39	-0,022	40	-0,009	28	-0,019	40	0,081	40	0,106	40
Kortikal-pQCT-BMD	-0,125	39	0,009	40	0,096	28	-0,256	40	-0,147	40	0,001	40
Z-Score Kalkaneus-BUA	-0,174	45	-0,031	46	-0,036	34	-0,049	46	-0,062	46	-0,033	46
Z-Score Kalkaneus-SOS	-0,184	45	-0,020	46	-0,104	34	-0,289	46	-0,389**	46	-0,393**	46
Z-Score Tibia-SOS	-0,173	31	-0,394*	31	-0,348	24	-0,347	31	-0,303	31	-0,200	31
Z-Score Radius-SOS	-0,095	32	-0,052	33	0,030	26	0,046	33	0,044	33	-0,010	33
Z-Score DXR-MCI	-0,103	33	0,149	33	0,250	31	0,273	33	0,276	33	0,228	33
Z-Score DXR-BMD	-0,298	33	0,031	33	0,263	31	0,404*	33	0,449**	33	0,409*	33
Z-Score L1-L4-DXA-BMD	-0,103	38	-0,145	39	0,123	28	0,204	39	0,270	39	0,291	39
Z-Score Gesamt-pQCT-BMD	-0,150	39	-0,323*	40	-0,181	28	-0,160	40	-0,031	40	0,058	40
Z-Score Trabekul-pQCT-BMD	0,246	39	0,154	40	0,084	28	0,307	40	0,399*	40	0,375*	40

9.2 Vergleich der Knochendichteparameter erkrankter und gesunder Kindern

9.2.1 Mittelwerte der Knochendichteparameter kranker und gesunder Kinder

Tab. 9.2.1: Mittelwerte der Knochendichteparameter kranker und gesunder Kinder (*: signifikant, $p < 0,05$)

	männlich				weiblich			
	Krank		Gesund		Krank		Gesund	
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD
Kalkaneus-BUA	62,81	13,47	61,52	6,77	67,84	15,77	63,93	9,88
Kalkaneus-SOS	1549,8*	28,1	1566,6*	7,5	1548,9*	27,9	1575,1*	5,5
Tibia-SOS	3790,4*	136,2	3605,9*	224,1	3809,4*	141,3	3622,4*	245,1
Radius-SOS	3856,4*	152,5	3710,5*	202,4	3899,9*	132,0	3728,2*	246,7
DXR-BMD	0,445	0,087	0,478	0,092	0,494	0,073	0,468	0,068
DXR-MCI	0,354	0,076	0,380	0,054	0,436	0,073	0,405	0,059

9.2.2 Mittelwerte der Z-Scores kranker und gesunder Kinder

Tab. 9.2.2: Mittelwerte der Z-Scores kranker und gesunder Kinder (*: signifikant, $p < 0,05$)

	männlich				weiblich			
	Krank		Gesund		Krank		Gesund	
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD
Z-Score Kalkaneus-BUA	-0,06	1,16	0	0,00	-0,31	1,02	0	0,00
Z-Score Kalkaneus-SOS	-0,48*	1,17	0*	0,00	-1,00*	0,97	0*	0,00
Z-Score Tibia-SOS	0,88*	1,74	0*	0,00	0,01*	1,67	0*	0,00
Z-Score Radius-SOS	0,33	1,38	0	0,00	-0,19*	1,41	0*	0,00
Z-Score DXR-BMD	-1,22*	0,98	0*	0,00	-0,43	1,34	0	0,00
Z-Score DXR-MCI	-0,76*	0,92	0*	0,00	0,002	1,20	0	0,00
Z-Score L1-L4-BMD	-2,58*	1,06	0*	0,00	-1,47*	1,21	0*	0,00
Z-Score Gesamt-BMD	-0,81*	1,05	0*	0,00	-1,19*	1,19	0*	0,00
Z-Score Trabekul.-BMD	-0,71*	0,61	0*	0,00	-0,61*	0,59	0*	0,00

9.4 Danksagung

Zunächst gilt mein Dank meinem Mentor Herrn Prof. Dr. Kaiser, Chefarzt des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Jena für die Vergabe des Themas und die fachliche Betreuung.

Insbesondere möchte ich mich bei Herrn OA Dr. Mentzel für die hervorragende Unterstützung und unermüdliche Hilfestellung während der gesamten Bearbeitungszeit bedanken.

Als Vertreter der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Jena möchte ich mich bei Herrn Chefarzt Prof. Dr. Zintl, Herrn OA Prof. Dr. Kauf und bei Herrn Blume bedanken.

Bei Frau OÄ Dr. Vogt sowie den MTAs und Schwestern der Kinderradiologischen Abteilung der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Jena bedanke ich mich für die fabelhafte Einarbeitung in die Verfahren, die Mithilfe zum Gelingen der Arbeit und das stets freundliche Arbeitsklima.

Für die Bereitstellung von Messdaten der Klinik für Innere Medizin des Universitätsklinikums Jena und die Unterstützung danke ich Frau OÄ Dr. Lehmann sowie Frau Demming.

Mein Dank gilt außerdem Herrn Dr. Vollandt vom Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation des Universitätsklinikums Jena, ohne dessen ausgezeichnete Beratung in statistischen Fragen diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Weiterhin möchte ich auch all jenen für ihren mentalen Beistand, ihre konstruktiven Vorschläge und die unendliche Geduld danken, die mir im privaten Bereich zur Seite standen, vor allem Marcus Rudolph, meine Familie, Andrea Rudolph und Ulrike Löbel.

Nicht zuletzt gilt mein Dank den Patienten und ihren Eltern, die mir bereitwillig und kooperativ Auskunft gewährten. Ohne sie wäre diese Arbeit nicht zu Stande gekommen.

9.5 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name, Vorname	Tuchscherer, Diana
Geburtsdatum	14.07.1980
Geburtsort	Zwickau

Schulbildung

1987 - 1992	Polytechnische Oberschule, Thurm
1992 - 1996	Gerhart-Hauptmann-Gymnasium, Zwickau
1996 - 1999	Staatliches Gymnasium „Am Anger“, Jena
1999	Abitur
1999 - 2000	Freiwilliges Soziales Jahr (Internationaler Bund Gera), Klinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Jena

Studium

seit 10/2000	Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena
--------------	---

9.6 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

dass ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönliche Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

dass mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Dr. Mentzel, Fr. Dr. Vogt, Dr. Vollandt, Herr Blume, Fr. Dr. Lehmann,

dass die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und das Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für die Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, den 28.02.2006

Diana Tuchscherer